

**Universidade Federal do Paraná**

**Heber Simões Videira**

Implantação de um processo comercial de  
produção de doses do radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Curitiba  
2014

**Universidade Federal do Paraná**

**Heber Simões Videira**

**Implantação de um processo comercial de  
produção de doses do radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -FDG.**

Dissertação apresentada como parte dos  
Requisitos necessários para obtenção do  
Título de Mestre em Ciências na área de  
Engenharia Química.

Orientador: Marcelo K. Lenzi

**Curitiba  
2014**

## **Dedicatória**

*Dedico este trabalho em primeiro lugar a Deus pela força que deste para a realização do mesmo, a minha esposa Kêlie Cristine pela compreensão e apoio em todos os momentos, aos meus filhos Gabriel Videira e Daniel Videira por aguentarem a ausência do pai nos momentos de estudos, a Minha mãe Raquel Faria e meu pai Dorivaldo Videira por sempre estarem do meu lado e acreditarem em mim, aos meus Irmãos William e Wellington por sempre me ajudarem quando preciso, a minha avó por todo apoio e estímulo que tem me dado em todos os momentos que pode, a minha família e amigos que se fosse citar cada um, nessa folha não caberiam.*

*Ao Dr. Marcelo K. Lenzi pela dedicação, auxílio, compreensão e força desprendida neste trabalho.*

## Agradecimentos

*Ao Dr. Marcelo K. lenzi pela orientação.*

*Ao Dr. Guilberto Minguetti pela disponibilidade de realização deste trabalho e apoio.*

*A todos os professores do PPGEQ.*

*A CAPES pelo poio financeiro.*

*Todas as pessoas que participaram diretamente ou indiretamente deste trabalho.*

"Imagine todas as pessoas vivendo a vida em paz  
Sem a necessidade de ganância ou fome.  
Você consegue?  
Você pode dizer que eu sou um sonhador,  
Mas eu não sou o único  
E Espero que um dia você junte-se a nós."  
John Lennon

## Resumo

Devido a dificuldade dos centros produtores federais em distribuir  $^{18}\text{F}$ -FDG para o Brasil, em 2006 foi flexibilizado o monopólio do governo federal, disponibilizando que centros estatais ou privados assumam a produção de radiofármacos com meia-vida inferiores a duas horas. Em 2012 a quantidade de  $^{18}\text{F}$ -FDG produzida no Brasil aumentou de 100 Ci para aproximadamente 600 Ci e número de unidades produtoras passou de 2 para 13 unidades licenciadas pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN). O objetivo desse trabalho foi implantar o processo comercial de doses do radiofármaco do  $^{18}\text{F}$ -FDG na 13ª instalação do país, viabilizando a instalação de aparelhos PET/CT no Paraná e estados vizinhos, vencendo a dificuldade da demanda desse produto. Foi realizado o acompanhamento do processo de instalação dos principais equipamentos e sistemas da rota produtiva, resolução de problemas no processo de instalação, a qualificação dos equipamentos supracitados, determinação da capacidade produtiva e a determinação da quantidade de rejeitos radioativos gerados no processo. Percebeu-se que a capacidade produtiva é ligeiramente superior as especificações apresentadas pelo fabricante, mesmo com o rendimento de produção do  $^{18}\text{F}^-$  no ciclotron ligeiramente inferior ao esperado. Constatou-se que a quantidade de rejeitos radioativos gerados é ligeiramente inferior as especificações do fabricante. A partir desse estudo foi possível propor também um modelo para estudo de emissão de efluentes gasosos e análise de sistemas de exaustão. Ao final desse estudo conclui-se que o mesmo está pronto para atender a demanda do estado do Paraná e vizinhos.

Palavras chave:  $^{18}\text{F}$ -FDG; Fluodesoxiglucose; radiofármacos; radioisótopos; ciclotron.

## **Abstract**

Due the difficulty of Federal Production center of to distribute  $^{18}\text{F}$ -FDG to Brazil, in 2006 has been relaxed monopoly of the federal government, providing that state or private centers to assume the production of radiopharmaceuticals with less than two hours half-life. In 2012 the amount of  $^{18}\text{F}$  - FDG produced in Brazil increased of 100Ci to approximately 600Ci and number of Cyclotrons increased from 2 to 13 units licensed by CNEN. The objective of this work was to implement the business process of doses of the radiopharmaceutical  $^{18}\text{F}$  - FDG in the 13th installation of Brazil, enabling the installation of PET / CT in Paraná and neighboring states, winning the difficulty of demand for this product. Monitoring the installation of major equipment and systems productive route, troubleshooting in the installation process, the qualification of the above equipment, determination of yield potential and determination the amount of radioactive waste generated in the process. It was noticed that the production capacity is slightly higher than the specifications given by the manufacturer, even with the yield of  $^{18}\text{F}$  cyclotron in slightly lower than expected. It was found that the amount of radioactive waste generated is slightly lower than the manufacturer's specifications. From this study it was possible to propose a model to study the emission of flue gases and analysis of exhaust systems. At the end of this study it is concluded that it is ready to meet the demand of the state of Paraná and neighbors.

Keywords:  $^{18}\text{F}$ -FDG; Fluodesoxiglucose; radiopharmaceuticals; radioisotopes; cyclotron.

## Índice de Figuras

Figura 01: Distribuição dos Ciclotrons no Brasil, em 2012. ....	24
Figura 02-Distribuição de radiofármacos pelo corpo. ....	25
Figura 03-Acelerador de Partículas do tipo ciclotron PETtrace 860 GE HealthCare. ....	36
Figura 04-Esquema do processo de aceleração de íons dentro do ciclotron. ....	37
Figura 05-Sistema PETtrace. ....	39
Figura 06-Fonte de íons. ....	39
Figura 07-Região central. ....	40
Figura 08-Bobina magnética. ....	41
Figura 09-Sistema de Radiofrequencia. ....	44
Figura 10-Sistema de Radiofrequencia. ....	47
Figura 11- (A);(B);(C);(D);(E); Processo de extração do H-. ....	48
Figura 12- Formação de um núcleo composto com possíveis canais de decaimento. ....	50
Figura 13- Valores Q e limiares de energia da reação nuclear entre um dêuteron e um núcleo de $^{14}\text{N}$ após a formação do composto $^{16}\text{O}$ . ....	50
Figura 14- Função de excitação para a reação $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ , mostrando a dependência da seção de choque com a energia. ....	52
Figura 15-Posições padrão para posicionamento dos porta-alvos no PETtrace. ....	54
Figura 16-Sistema de controle de transferência do $^{18}\text{F}$ . ....	60
Figura 17-Possíveis mecanismos de transporte de material. ....	61
Figura 18-Foto da agua transferida quebrada em várias seções dentro do tubo plástico. ....	61
Figura 19-Tempo de transferência através de micro tubos quebrados em diferentes seções e a diferentes pressões do gás de arraste. ....	62
Figura 20-Primeiro sintetizador de $^{18}\text{F}$ -FDG. ....	64
Figura 21- Substituição Nucliofílica do tipo $\text{SN}_2$ . ....	66
Figura 22-Síntese de $^{18}\text{F}$ -FDG. ....	67
Figura 23. Sintetizadores da Ion Bean Applications (IBA), Siemens e General Eletric (GE). ....	67
Figura 24. Sintetizador FastLab GE HealthCare. ....	68
Figura 25. Cassete FastLab GE HealthCare. ....	71
Figura 26. Área de produção do $^{18}\text{F}$ -FDG. ....	73
Figura 27. Inspeção Visual. ....	75
Figura 28. Determinação de pH. ....	75
Figura 29. Exemplo de análise de Pureza radionuclidica no software da Camberra. ....	76
Figura 30. Equipamento PTS e Limulus. ....	78
Figura 31. Embalagens do TIPO A. ....	80
Figura 32: Representação do Ciclotron e das posições dos tanques da auto-blindagem. ....	87
Figura 33: a) Tanques misturadores e b) Indicadores dos níveis de pH. ....	87
Figura 34: Posicionamento de cada dosímetro de área no período de comissionamento. ....	89
Figura 35: Levantamento Radiométrico. ....	90
Figura 36: Levantamento Radiométrico realizado nas células blindadas. ....	106
Figura 37: Levantamento Radiométrico realizado na parte de trás das células blindadas. ....	107
Figura 38: Erro devido a instabilidade elétrica. ....	111
Figura 39: Erro devido ao problema de vácuo. ....	112
Figura 40: Anéis de Vedação. ....	112
Figura 41: Arranjo experimental utilizado no recebimento de $^{13}\text{N}$ . ....	119
Figura 42: Interface de aquisição do sistema medical da Rotem. ....	120



<i>Figura 43: Pontos de liberação.</i>	122
<i>Figura 44: Pontos de liberação utilizado no estudo da influencia do filtro especificado.</i>	124
<i>Figura 45: Pontos do levantamento radiométrico na condição máxima de irradiação.</i>	132
<i>Figura 46: Desempenho da fonte de íons com relação ao fluxo de H<sub>2</sub>.</i>	133
<i>Figura 47: Desempenho da fonte de íons com relação a corrente na probe.</i>	134
<i>Figura 48: teste de constância da corrente elétrica no alvo um em irradiação simultânea.</i>	135
<i>Figura 49: teste de constância da corrente elétrica no alvo 01 e alvo 04 um em irradiação simultânea.</i>	135
<i>Figura 50: Análise das correntes nos colimadores.</i>	142
<i>Figura 51: Curva isocrônica do magneto.</i>	143
<i>Figura 52: Perfil do feixe nos porta-alvos 01 e 04.</i>	146
<i>Figura 53: Espectro de emissão obtido na liberação para calibração.</i>	151
<i>Figura 54: Integração do espectro de calibração.</i>	152
<i>Figura 55: Espectro de emissão obtido na liberação antes do filtro de carvão ativado.</i>	154
<i>Figura 56: Espectro de emissão obtido na liberação antes do filtro de carvão ativado e filtro absoluto.</i>	155
<i>Figura 57: Espectro de emissão obtido no estudo da influencia do filtro de carvão ativado.</i>	156
<i>Figura 58: Espectro de emissão obtido no estudo da influencia do filtro de carvão ativado + filtro absoluto.</i>	157
<i>Figura 59: Interface do sistema de monitoramento dos níveis de radiação na capacidade máxima de produção de <sup>18</sup>F-FDG.</i>	157
<i>Figura 60: Interface do sistema de monitoramento dos níveis de radiação na capacidade máxima de produção de <sup>18</sup>F-FDG após o processo de síntese e fracionamento.</i>	158

## Índice de Tabelas

<i>Tabela 01: Radioisótopos utilizados em Medicina Nuclear.</i>	25
<i>Tabela 02: Radioisótopos facilmente produzidos em Ciclotrons.</i>	28
<i>Tabela 03: Características informadas pelo fabricante:</i>	42
<i>Tabela 04: Especificações dos parâmetros de aceleração informados pelo fabricante:</i>	44
<i>Tabela 05: Condições de sintonia em diferentes ciclotrons:</i>	46
<i>Tabela 06: Rendimentos de saturação para Ag e Nb targets de 36 a 80 uA de corrente de feixe:</i>	58
<i>Tabela 07: Informações do fabricante sobre condições de irradiação com Nb targets:</i>	59
<i>Tabela 08: Informações do fabricante sobre condições síntese no FASTLab:</i>	70
<i>Tabela 09: Posição dos dosímetros de área no período de comissionamento</i>	88
<i>Tabela 09: Receita hipotética utilizada no estudo da capacidade produtiva:</i>	114
<i>Tabela 10: Levantamento radiométrico na posição do alvo 01.</i>	130
<i>Tabela 11: Levantamento radiométrico na posição do alvo 04.</i>	131
<i>Tabela 12: Localidades da instalação onde o levantamento radiométrico apresentaram valores de taxa de dose diferente de zero para gama e nêutrons.</i>	131
<i>Tabela 13: desempenho da fonte de íons com relação ao fluxo de H<sub>2</sub>.</i>	132
<i>Tabela 14: desempenho da fonte de íons com relação a corrente na probe.</i>	133
<i>Tabela 15: Reprodutibilidade do LTF.</i>	134
<i>Tabela 16: Capacidade máxima de produção de <sup>18</sup>F.</i>	136
<i>Tabela 17: Capacidade de produção de <sup>18</sup>F com um único alvo.</i>	136
<i>Tabela 18: Determinação da energia do feixe de prótons.</i>	136
<i>Tabela 19: resultados obtidos na qualificação da célula.</i>	137
<i>Tabela 20: Valores do levantamento radiométrico referente à verificação da eficácia da blindagem das células blindadas.</i>	138
<i>Tabela 21: Valores obtidos na qualificação dos módulos de síntese denominado FastLab 01.</i>	139
<i>Tabela 22: Valores obtidos na qualificação dos módulos de síntese denominado FastLab 02.</i>	139
<i>Tabela 23: Valores obtidos no monitoramento da rede elétrica durante 24 horas.</i>	140
<i>Tabela 24: Valores obtidos no monitoramento da rede em condições de operação do acelerador.</i>	140
<i>Tabela 25: Valores obtidos no monitoramento após a alteração da Copel.</i>	141
<i>Tabela 26: Dados obtidos na resolução do problema de vácuo.</i>	141
<i>Tabela 27: Tentativa de sintonia do Ciclotron em 410A.</i>	143
<i>Tabela 28: Tentativa de sintonia do Ciclotron em 420A.</i>	144
<i>Tabela 29: Tentativa de sintonia do Ciclotron em 425A.</i>	144
<i>Tabela 30: Tentativa de sintonia do Ciclotron em 426A.</i>	144
<i>Tabela 31: Tentativa de sintonia do Ciclotron em 430A.</i>	145
<i>Tabela 32: Tentativa de sintonia do Ciclotron em 435A.</i>	145
<i>Tabela 33: Tentativa de sintonia do Ciclotron em 440A.</i>	145
<i>Tabela 34: Tentativa de sintonia do Ciclotron em 442A.</i>	146
<i>Tabela 35: Capacidade da fonte de íons do PETtrace 860 analisado.</i>	147
<i>Tabela 36: Verificação dos subsistemas que interferem no rendimento de produção do <sup>18</sup>F.</i>	147
<i>Tabela 37: Verificação do plano médio de aceleração do PETtrace 860.</i>	148
<i>Tabela 38: Valores teóricos e reais da capacidade máxima produtiva.</i>	148
<i>Tabela 39: Atividade remanescente no cassete do FastLab após o processo de síntese do FDG.</i>	149
<i>Tabela 40: Atividade no rejeito líquido após o processo de síntese do FDG.</i>	149
<i>Tabela 41: Rendimento obtido para os dois alvos na produção de <sup>13</sup>N.</i>	150
<i>Tabela 42: Resultados da calibração o detector cintilador.</i>	150
<i>Tabela 43. Estimativa do fator de calibração.</i>	152

<i>Tabela 44. Resultados da liberação de <math>^{13}\text{N}</math> antes do filtro de carvão ativado. ....</i>	<i>153</i>
<i>Tabela 45. Resultados da liberação de <math>^{13}\text{N}</math> antes dos filtros. ....</i>	<i>154</i>
<i>Tabela 46. Fatores de retenção dos filtros para o <math>^{13}\text{N}</math>. ....</i>	<i>156</i>
<i>Tabela 47. Resultados do processo de monitoramento da emissão gasosa radioativa na produção do <math>^{18}\text{F}</math>-FDG. ....</i>	<i>158</i>
<i>Tabela 48. Valores máximos obtidos no processo de monitoramento da emissão na produção do <math>^{18}\text{F}</math>-FDG. ....</i>	<i>159</i>
<i>Tabela 49. Valores obtidos no processo de monitoramento da irradiação para produção de <math>^{18}\text{F}</math>. ....</i>	<i>159</i>
<i>Tabela 50. Valores obtidos no processo de monitoramento da síntese para produção de <math>^{18}\text{F}</math>-FDG. ....</i>	<i>159</i>
<i>Tabela 51. Valores obtidos através do modelo de dispersão atmosférica. ....</i>	<i>160</i>
<i>Tabela 52. Resumo dos valores obtidos através modelo de dispersão atmosférica e experimentalmente. ....</i>	<i>160</i>
<i>Tabela 53. Valores limites obtidos através modelo de dispersão atmosférica. ....</i>	<i>161</i>
<i>Tabela 54. Comparação dos valores obtidos através modelo de dispersão atmosférica e experimentalmente. ....</i>	<i>161</i>
<i>Tabela 55. Monitoramento da técnica de irradiação utilizada para cada produção de <math>^{18}\text{F}</math>-FDG analisada. ....</i>	<i>161</i>
<i>Tabela 56. Monitoramento dos efluentes na irradiação. ....</i>	<i>162</i>
<i>Tabela 57. Monitoramento dos efluentes no processo de síntese do <math>^{18}\text{F}</math>-FDG. ....</i>	<i>162</i>
<i>Tabela 58. Comparação dos valores dos modelos com os valores do monitoramento dos efluentes no processo de síntese do <math>^{18}\text{F}</math>-FDG. ....</i>	<i>163</i>

## **Lista de Siglas**

**ANAC-** Agência Nacional de Aviação Civil.

**ANTT-** Agência Nacional de Transporte Terrestre.

**ANVISA-** Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

**CÍCLOTRON-** Tipo de acelerador de partículas circular.

**CNEN-** Comissão Nacional de Energia Nuclear.

**CG-** Cromatografia Gasosa.

**CONT-** Contagens.

**CPS-** Contagens por segundo.

**CPM-** Contagens por minuto.

**DOSE-** Medida do radiofármaco utilizada.

**EXPEDIÇÃO-** Apresentação de material radioativo para transporte.

**FDA-** *Food and Drug Administration.*

**FASTLAB-** Módulo de síntese produzido por GE Healthcare.

**HOTCELL-** Célula blindada com chumbo utilizada na manipulação de radiofármacos.

**IOE-** Indivíduo ocupacionalmente exposto.

**GE-** *General Electric.*

**IAEA-** International Atomic Energy Agency.

**OMS-** Organização Mundial De Saúde.

**WHO-** *World Health Organization.*

## Lista de Símbolos

$Q$  : Carga da partícula.

$v$  : Velocidade da partícula.

$B$  : Campo magnético.

$|F|$  : Força magnética.

$m$  : Massa da partícula.

$r$  : Raio.

$|F_C|$  : Força centrípeta.

$\varphi$  : Frequência.

$\Delta E_i$  : Ganho de energia por volta.

$N$  : número de pontos de aceleração.

$q$  : Estado da carga em unidades.

$V$  : Tensão máxima nos Dês.

$h$  : número de harmônicos.

$\theta$  o ângulo azimutal do Dee.

$t_{\text{aceleração}}$  : Tempo de aceleração do íon.

$P$  : Período.

$R_{\text{extração}}$  : Raio de extração do íon.

$\Delta E_{\text{total}}$  : Energia total no PETtrace.

$dr$  : distância de separação entre duas voltas consecutivas no PETtrace.

$V_c$  : Valor energético da barreira de Coulomb.

$Z$ : número atômico do núcleo alvo.

$Z$ : número atômico da partícula acelerada.

$R$ : distância entre o núcleo alvo e a partícula acelerada.

$Q$ : Equivalente de massa.

$\Delta M$ : relação entre as massas do núcleo alvo, partícula acelerada e subprodutos da reação nuclear.

$\Phi$ : Fluxo de partículas incidentes.

$\sigma$ : Secção de choque (Barn).

$\lambda$ : Constante de decaimento radioativo.

$t$ : tempo de irradiação.

$P_1$ : A pressão absoluta na primeira leitura.

$P_n$ : A pressão absoluta na última leitura.

$T_1$ : A temperatura na primeira leitura.

$T_n$ : A temperatura na última leitura.

$K$ : Fator de calibração.

$R_{\text{rejeito}}$ : rendimento do rejeito gasoso produzido no ciclotron.

$A_{\text{eliminada}}$ : Atividade eliminada.

$I$ : corrente de feixe de prótons.

$A_{\text{inicial}}$ : Atividade inicial.

## Sumário

Resumo.....	6
Abstract .....	7
1 Introdução .....	18
1.1 Considerações .....	18
2 Objetivos .....	20
2.1 Objetivo principal.....	20
2.1 Objetivos específicos.....	20
3 Revisão bibliográfica .....	21
3.1 Considerações iniciais .....	21
3.2 Radioisótopos no Brasil .....	23
3.3 Considerações para a produção de radioisótopos em cíclotrons .....	26
3.4 Considerações para a produção de radiofármacos .....	28
3.5 Considerações para o desenvolvimento de novos radiofármacos .....	32
3.6 Processo de produção do radiofármaco $^{18}\text{F}$ -FDG em escala comercial. ....	35
3.6.1 Produção do $^{18}\text{F}^-$ .....	36
3.5.2 Transferência do $^{18}\text{F}^-$ .....	59
3.5.3 Processo de síntese do $^{18}\text{F}$ -FDG .....	63
3.5.4 Processo de Fracionamento do $^{18}\text{F}$ -FDG .....	71
3.5.5 Controle de Qualidade do $^{18}\text{F}$ -FDG.....	73
3.5.6 Expedição e transporte .....	79
4 Metodologia .....	81
4.1 Mapeamento do processo de produção do $^{18}\text{F}$ -FDG .....	81
4.1.1 Proposição de (IQ), (OQ) e (PQ) para a blindagem de água borada construída para o PETtrace 860.....	81
4.1.1.1 Proposição de qualificação de instalação (IQ) para a blindagem do PETtrace 860 .....	83
4.1.1.2 Proposição de qualificação de operação (OQ) para a blindagem do PETtrace 860 .....	84
4.1.1.3 Proposição de qualificação de desempenho (PQ) para a blindagem do PETtrace 860 .....	85
4.1.1.4 Preparo, avaliação e qualificação da blindagem do PETtrace 860.....	86
4.1.2 Proposição de (IQ), (OQ) e (PQ) para o acelerador cíclotron PETtrace 860 .....	90
4.1.2.1 Proposição de qualificação de instalação para o cíclotron PETtrace 860 .....	91
4.1.2.2 Proposição de qualificação de operação(OQ) para o cíclotron PETtrace 860 .....	92
4.1.2.3 Proposição de qualificação de desempenho (PQ) para o cíclotron PETtrace 860.....	94

4.1.2.4 Preparo, avaliação e qualificação do ciclotron PETtrace 860 .....	95
4.1.2.4.1 Verificação da relação do volume de H <sub>2</sub> na fonte de íons com a corrente no probe. ....	95
4.1.2.4.2 Verificação da relação da corrente na fonte de íons com a corrente no probe. ....	95
4.1.2.4.3 Verificação do volume e reprodutibilidade do LTF .....	96
4.1.2.4.4 Capacidade de irradiação simultânea usando feixe de prótons .....	96
4.1.2.4.5 Teste de rendimento de produção .....	96
4.1.2.4.6 Teste do alvo de nióbio .....	97
4.1.2.4.7 Determinação da Energia do feixe .....	97
4.1.3 Proposição de (IQ), (OQ) e (PQ) para células blindadas utilizadas na produção de Radiofármacos.....	97
4.1.3.1 Qualificação de instalação (IQ) para células blindadas.....	100
4.1.3.4 Preparo, avaliação e qualificação das células blindadas .....	105
4.1.3.4.1 Avaliação de acabamento, sinalizações e intertravamentos .....	105
4.1.3.4.2 Levantamento radiométrico.....	106
4.1.3.4.3 Classificação e estanqueidade das células blindadas .....	107
4.1.4 Proposição de (IQ), (OQ) e (PQ) para os módulos de síntese FASTLab.....	107
4.1.4.1 Qualificação de instalação (IQ) para o módulo de síntese: .....	108
4.1.4.2 Qualificação de operação (OQ) para os módulos de síntese: .....	109
4.1.4.3 Qualificação de desempenho (PQ) para os módulos de síntese: .....	110
4.1.4.4 Preparo, avaliação e qualificação dos módulos de síntese .....	111
4.1.5 Problemas encontrados e soluções apresentadas .....	111
4.1.6 Capacidade máxima do processo de produção de <sup>18</sup> F-FDG.....	114
4.1.7 Quantidade de rejeitos radioativos gerados no processo de produção de <sup>18</sup> F-FDG .....	115
4.1.7.1 Quantidade de rejeitos radioativos gasosos gerados no processo de produção de <sup>18</sup> F-FDG 116	
4.1.7.1.1 Estimativa do fator de calibração (Bq/m3/cps) .....	117
4.1.7.1.2 Determinação do rendimento de produção de <sup>13</sup> N no Ciclotron .....	117
4.1.7.1.3 Preparo da solução de H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> .....	118
4.1.7.1.4 Montagem do sistema de recebimento do <sup>13</sup> N.....	118
4.1.7.1.5 Preparo do Software da Rotem para aquisição dos dados da liberação do <sup>13</sup> N a ser produzido	119
4.1.7.1.6 Produção de <sup>13</sup> N no ciclotron para a calibração do detector cintilador .....	120
4.1.7.1.7 Aquisição do <sup>13</sup> N e dispensação no duto de exaustão .....	121
4.1.7.1.8 Processo de calibração do detector cintilador através da rotina Medical.....	122
4.1.7.1.9 Determinação do fator de calibração (Bq/m3/cps).....	123



4.1.7.1.10	Determinação da influencia dos filtros absolutos e carvão ativado na emissão do $^{13}\text{N}$	124
4.1.7.1.10.1	Influencia do filtro de carvão ativado .....	124
4.1.7.1.10.2	Influencia do conjunto filtro absoluto + filtro de carvão ativado: .....	125
4.1.7.1.10.3	Determinação da atividade máxima gasosa eliminada no processo de produção do $^{18}\text{F}$ -FDG.	125
4.1.7.1.10.4	Determinação dispersão atmosférica da atividade eliminada no processo de produção do $^{18}\text{F}$ -FDG. ....	126
4.1.7.1.10.5	Determinação do ponto de aplicação do limite de emissão gasosa e a atividade máxima liberada permitida. ....	126
4.1.7.1.11	Proposição de um modelo para estudo de emissão de efluentes gasosos radioativos e avaliação de sistemas de exaustão. ....	127
5	Resultados .....	130
6	Análise e discussão .....	164
7	Conclusão .....	171
	Referências .....	173

# 1 Introdução

## 1.1 Considerações

A medicina Nuclear é o ramo da medicina que utiliza radiofármacos<sup>1</sup> para diagnóstico, terapia e pesquisa clínica, sendo os radiofármacos preparações farmacêuticas sem ação farmacológica, que possuem em sua constituição um radioisótopo associado<sup>2</sup>.

A função para o diagnóstico permite ao médico identificar novas doenças, novos tumores ou mal funcionamento do organismo de modo não invasivo e indolor para o paciente<sup>3</sup>. O radiofármaco pode também ser empregado em terapia, auxiliando no tratamento ou como agente principal, como por exemplo, na iodoterapia.

No campo do diagnóstico existem dois métodos de obtenção de imagem, dependendo do tipo de emissão de radiação dos radioisótopos. Aqueles que emitem radiação gama como, por exemplo, o  $^{99m}\text{Tc}$  e o  $^{131}\text{I}$ , são utilizados na técnica de Tomografia por Emissão de Fóton Único (SPECT = Single Photon Emission Computer Tomography) e aqueles que emitem pósitron, seguido de fótons de aniquilação, como o  $^{11}\text{C}$  e o  $^{18}\text{F}$ , são utilizados na técnica de Tomografia por Emissão de Pósitron (PET = Positron Emission Tomography). A técnica PET vem ganhando espaço no processo diagnóstico, uma vez que a marcação com  $^{11}\text{C}$  e o  $^{18}\text{F}$  permite que as moléculas mantenham sua característica biológica, sendo um exemplo importante é a molécula de ( $^{18}\text{F}$ )fluorodesoxiglicose ( $^{18}\text{F}$ -FDG), um derivado de glicose desenvolvida em 1968<sup>4</sup>, que vem sendo extensivamente utilizado em oncologia, cardiologia, neurologia e neuropsiquiatria, para avaliar o consumo de glicose nas células.

No Brasil, a produção de radiofármacos iniciou-se em 1963 como monopólio do governo federal no antigo instituto de Energia Atômica (IEA) hoje Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) tendo a produção de  $^{18}\text{F}$ -FDG iniciada apenas em 1997<sup>5</sup>. Devido a dificuldade dos centros produtores federais em distribuir  $^{18}\text{F}$ -FDG para o Brasil, em 2006 foi alterada a Constituição Brasileira, retirando do governo federal o monopólio da produção e distribuição de radioisótopos e

radiofármacos, passando a permitir que empresas de governos estaduais ou privadas assumissem a produção de radiofármacos com meia-vida inferiores a duas horas. Neste cenário, após sete anos a quantidade de  $^{18}\text{F}$ -FDG produzida no Brasil aumentou 100 Ci para aproximadamente 600 Ci<sup>6</sup> e o número de unidades produtoras passou de 2 para 13 unidades licenciadas pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) sendo o processo comercial em estudo neste trabalho parte fundamental da 13<sup>o</sup> instalação do país.

É de extrema importância que o processo de produção esteja otimizado para maximizar a relação custo-produção, ou seja, a melhor técnica de produção com o mínimo de matéria prima possível, pois, a maioria das clínicas que necessitam do  $^{18}\text{F}$ -FDG estão localizadas entorno de 350 km a 500 km do centro produtor, incrementando o custo final do produto.

## 2 Objetivos

### 2.1 Objetivo principal

Implantação de um processo comercial de produção de doses do radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -FDG.

### 2.1 Objetivos específicos

Os objetivos específicos desse trabalho foram divididos em:

1. Mapeamento do processo comercial de produção do radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -FDG:
  - Acompanhamento de instalação e resolução de problemas:
    - Qualificação da blindagem de água borada;
    - Qualificação do ciclotron;
    - Qualificação das células blindadas com chumbo na radiofarmácia;
    - Qualificação dos módulos de síntese.
  - Determinação da capacidade máxima do processo de produção de  $^{18}\text{F}$ -FDG;
  - Determinação da quantidade de rejeitos radioativos gerados no processo de produção de  $^{18}\text{F}$ -FDG.

## 3 Revisão bibliográfica

### 3.1 Considerações iniciais

O desenvolvimento da tecnologia nuclear foi uma das mais significantes realizações do século vinte. Os trabalhos pioneiros de Henry Becquerel, Enerst Rutherford, Frederic Soddy, Marie e Pierre Curie, com a descoberta de substâncias cujas propriedades não eram conhecidas aquela época, e para as quais o casal Curie cunhou o nome radioativo, abriram novos campos de estudos. A descoberta de Marie e Pierre Curie foi o resultado de estudos realizados pelo casal que demonstrou que o mineral “Pitchblend”e era mais radioativo que o urânio puro. Após alguns meses de pesquisas com este minério em 1898, Marie Curie isolou completamente dois novos elementos. Ela chamou o primeiro de polônio e homenagem a sua terra natal, o segundo ela chamou de radio devido a sua intensa atividade. Henry Becquerel, Marie e Pierre Curie dividiram o prêmio Nobel de 1903 pela descoberta da radioatividade<sup>7</sup>.

Apesar de todas as dificuldades, principalmente a pequena ocorrência e disponibilidade de isótopos naturais, até os anos de 1930, as pesquisas nesta área do conhecimento foram muito importantes, corroborando para o entendimento da estrutura atômica. Todavia, o pleno potencial de todas as descobertas feitas até então nunca puderam de fato ser verificadas ou ate mesmo utilizadas, até que em 1934 Irene e Joliot Curie conseguiram produzir o primeiro radioisótopos artificial, feito que lhes rendeu o Prêmio Nobel de química, em 1935. A contribuição da descoberta dos nêutrons e dêuterons nessa mesma época deram o início à produção de vários novos radioisótopos<sup>8</sup>.

Com os múltiplos avanços alcançados nessa década, no entendimento da estrutura atômica, da radioatividade e da possibilidade de obtenção de isótopos radioativos através do bombardeamento de átomos estáveis com partículas alfa, Ernest Lawrence constituiu o primeiro acelerador de partículas circular, para permitir que um feixe de dêuterons rápidos pudesse adquirir energia cinética suficiente para interagir com o núcleo de um átomo estável. No seu primeiro experimento, Lawrence

induziu uma reação nuclear bombardeando um alvo de carbono, que resultou na formação de um radioisótopo com meia-vida de aproximadamente 10 minutos<sup>9</sup>, o qual depois foi caracterizado como um radioisótopo do nitrogênio, mais especificamente o  $^{13}\text{N}$ .

No início da década de 1940 os cíclotrons já eram utilizados na produção de radioisótopos e estudos de estrutura da matéria e degradação de materiais, e foram fundamentais para no início das pesquisas para obtenção de urânio e construção de reatores nucleares e da bomba atômica. Todavia, com o advento dos reatores nucleares, os cíclotrons permaneceram confinados a ambientes de instituição acadêmicas, alcançando um número de 17 unidades instaladas ao redor do mundo, nos anos de 1970.

Com a crescente demanda por radioisótopos de cíclotrons, nos últimos 30 anos tem-se observado um crescimento substancial no uso de aceleradores cíclotron para produção de isótopos radioativos, o que pode ser comprovado pelo grande número de máquinas instaladas em várias localidades, notadamente nos países mais desenvolvidos, mas também em alguns dos países em desenvolvimento, por exemplo, na década de 80 o número de cíclotrons aumenta para 46 unidades, na década de 90 para 122 unidades e em 2006 o número de cíclotrons instalados exclusivamente para produção de radioisótopos era superior a 350 de acordo com a Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA).

Esse aumento no número de novas unidades instaladas está fundamentado em dois fatos principais: 1) redução dos custos de construção dos equipamentos por incorporação de novas tecnologias e por adoção de táticas de economia de escala; 2) utilização clínica crescente dos radioisótopos produzidos nesses equipamentos, utilizados no auxílio ao diagnóstico de doenças, através do desenvolvimento contínuo da medicina nuclear e da imagem molecular<sup>10</sup>.

Hoje mais de 2700 radioisótopos são produzidos artificialmente em cíclotrons, reatores, geradores e aceleradores lineares<sup>11</sup>. Existem diversas publicações da IAEA que norteiam a produção desses radioisótopos.

### 3.2 Radioisótopos no Brasil

A utilização inicial de radioisótopos no Brasil e na América Latina ocorreu em meados de 1949 com a fundação do laboratório de isótopos na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Devido ao grande interesse despertado pelo Laboratório de Isótopos da Faculdade, foi organizada, em 1954, uma clínica de medicina nuclear no Serviço de Radioterapia do Hospital das Clínicas, onde começaram as primeiras aplicações de iodo radioativo nas glândulas tireóides<sup>12</sup>. Hoje, em 2014, são mais de 350 clínicas espalhadas por todo o país.

Com o crescimento do interesse pelo uso de isótopos radioativos no Brasil, foi criado em 1956 pelo professor Dr. Marcelo Damy de Souza Santos o antigo Instituto de Energia Atômica (IEA), atualmente Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) autarquia do Governo Federal integrante da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN). A produção de radioisótopos no Brasil teve seu início em 1963.

Atualmente, de todas as unidades pertencentes à CNEN, o IPEN é o principal fornecedor de radiofármacos no Brasil, chegando a produzir anualmente<sup>13</sup> aproximadamente 10.000 doses de  $^{18}\text{F}$ -FDG, o que equivale a 100 Ci, e 18.673 Ci de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , na forma de geradores. por ano tendo a produção de  $^{18}\text{F}$ -FDG iniciada em 1997.

No entanto, devido ao grande avanço da medicina nuclear, o uso de radioisótopos de meia vida muito curta e a logística complexa de envio destes radiofármacos para clínicas e hospitais distantes do centro produtor, existia uma dificuldade muito grande por parte dos centros produtores federais de suprir toda a demanda nacional. Essa dificuldade foi prontamente dissipada com a Emenda Constitucional nº 49, de 08 de Fevereiro de 2006, que excluía do monopólio da união a produção, a comercialização e a utilização de radioisótopos de meia-vida curta, para uso médico, agrícolas e industriais<sup>14</sup>. Monopólio que desde 1956, pertencia a CNEN pela promulgação na constituição do Brasil. Após sete anos a quantidade de  $^{18}\text{F}$ -FDG produzida no Brasil aumentou de 100 Ci para aproximadamente 600 Ci e o

número de unidades produtoras passou de 2 para 13 unidades licenciadas pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN).

No Brasil atualmente existem 16 aceleradores em operação ou em fase de comissionamento junto a CNEN. A figura 01 mostra a distribuição deles no Brasil, bem como, as unidades de PET/CT em funcionamento:

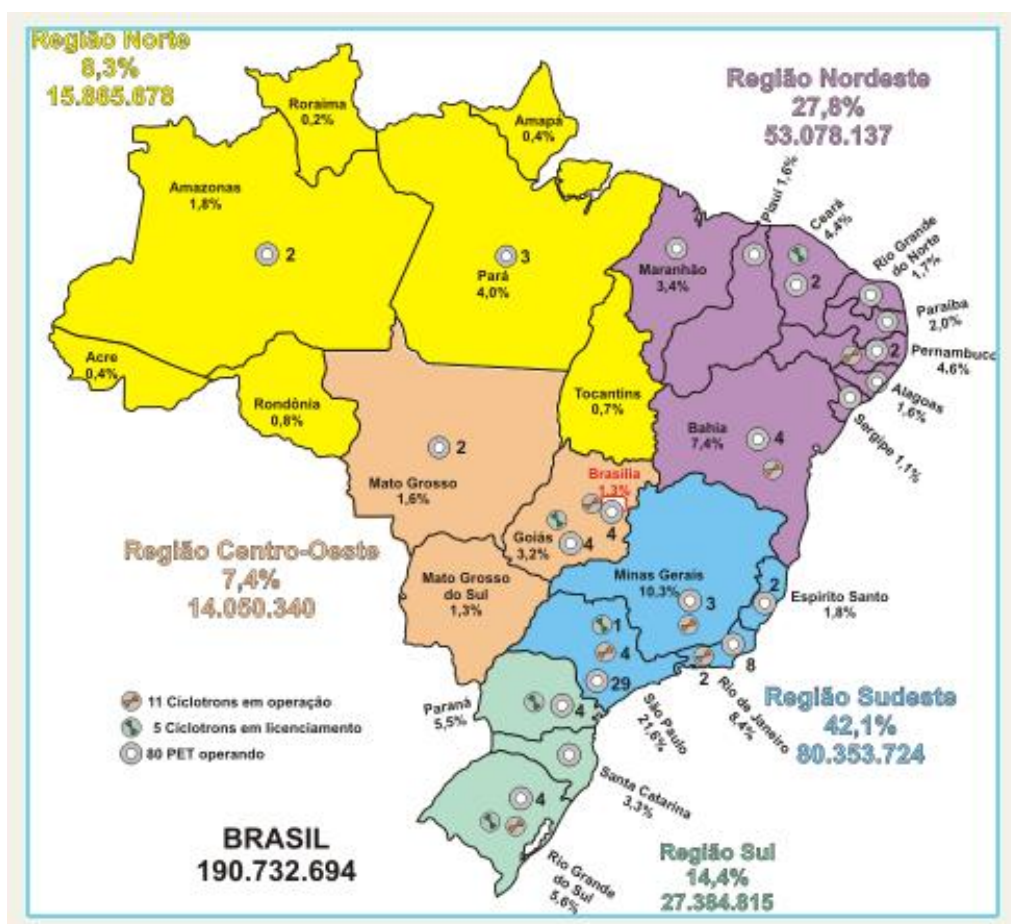


Figura 01: Distribuição dos Ciclotrons no Brasil, em 2012.  
FONTE: Facure *et al*, CNEN (2012).

No Brasil são utilizados entorno de 18 radioisótopos na Medicina Nuclear. Entretanto esses radioisótopos permitem produzir e distribuir comercialmente 50 tipos de radiofármacos permitindo a realização de mais de 120 tipos de procedimentos. Na tabela 01 são apresentadas as características de alguns radioisótopos utilizados em Medicina Nuclear, e na figura 02 são apresentados os órgão que podem ser avaliados por alguns radiofármacos<sup>15</sup>.



Tabela 01: Radioisótopos utilizados em Medicina Nuclear<sup>16</sup>.

Radionuclídeo	Tempo de meia-vida	Modo de decaimento	Energia raios $\gamma$ (keV)	Abundância da emissão $\gamma$ (%)
$^{99m}\text{Tc}$	6 h	TI	140	89
$^{131}\text{I}$	193 h	$\beta^-$ , $\gamma$	364	81
$^{123}\text{I}$	13 h	CE	159	83
$^{67}\text{Ga}$	78 h	CE	93, 185, 300, 394	37, 20, 17, 5
$^{111}\text{In}$	67 h	CE	171, 245	90, 94
$^{201}\text{Tl}$	73 h	CE	135, 167	3, 20
$^{11}\text{C}$	20,4 min	$\beta^+$	511	99,8
$^{13}\text{N}$	10 min	$\beta^+$	511	100
$^{15}\text{O}$	2,07 min	$\beta^+$	511	99,9
$^{18}\text{F}$	110 min	$\beta^+$	511	96,9
$^{124}\text{I}$	4,2 dias	$\beta^+$	511	25
$^{64}\text{Cu}$	13 h	$\beta^+$	511	38

NOTA: TI – transição isomérica; CE – captura eletrônica.

FONTE: Oliveira R.S. (2006).

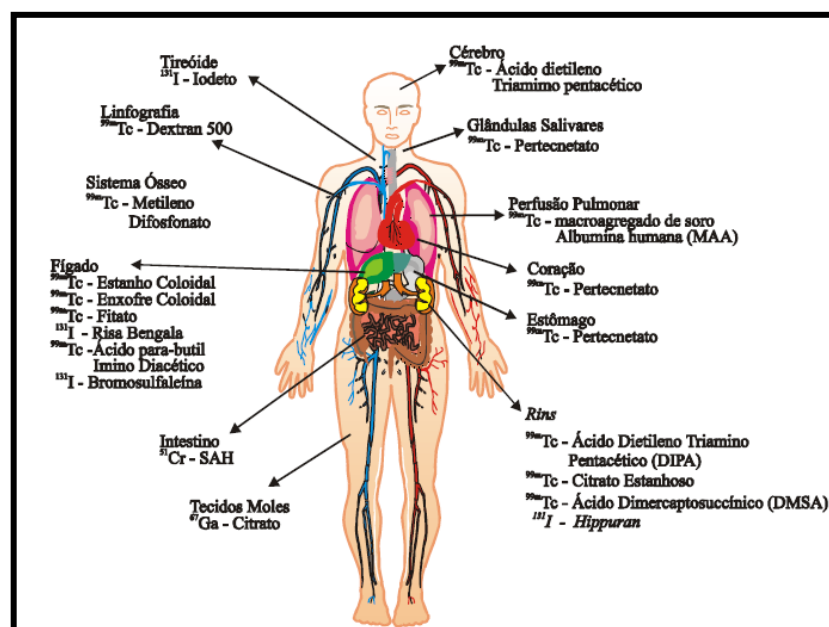


Figura 02-Distribuição de radiofármacos pelo corpo.

FONTE: Videira, H.S. (2008).

### 3.3 Considerações para a produção de radioisótopos em ciclotrons

Uma grande vantagem no uso de aceleradores de partículas está no fato de que, em geral, os materiais que vão ser irradiados, também chamados de alvo, e do produto formado são quimicamente diferentes, o que facilita muito os processos de separação após a irradiação. Por outro lado, alguns fatores devem ser levados em consideração, tais como pesquisas adequadas sobre quais os melhores elementos que devem ser irradiados e em quais condições para que a separação seja possível, obtenção de altas atividades específicas (AE), com a mínima produção de impurezas ou outros isótopos indesejáveis, selecionando para isto uma janela adequada de energia de feixe.

A taxa de produção de um radioisótopo depende de uma série de fatores, incluindo a dependência da seção de choque de reação como função da energia cinética das partículas incidentes, a densidade superficial de núcleos no alvo, a corrente do feixe de partículas incidentes, tempo de irradiação, etc<sup>17</sup>.

A corrente de feixe deve ser considerada constante na produção de um radioisótopo, pois uma variação em sua intensidade afetará diretamente no número de núcleos formados por unidade de tempo, em comparação com o número de núcleos que estão desaparecendo devido ao decaimento.

Devido às razões práticas, os tempos de irradiação raramente ultrapassam a três meias vidas, o que equivale uma saturação de 90%. Os limites práticos de produção de um dado radioisótopo são determinados pela meia-vida do mesmo.

A produção de um radioisótopo e sua otimização deve seguir determinadas considerações:

- Determinação da reação nuclear a ser utilizada;
- O limiar de energia para a reação desejada;
- A energia para qual o rendimento é máximo;
- A forma física e química do alvo;
- A forma física e química do produto desejado;
- A separação do produto do alvo.

- Controle de qualidade do radioisótopo produzido;
- Recuperação do alvo irradiado; etc.

Outro fator importante que deve ser considerado em uma produção é o sistema de refrigeração, pois, a maior preocupação nos projetos de alvos para irradiações em cíclotrons é a geração e dissipação de calor. Um sistema de refrigeração eficiente não só assegura que o alvo permanecerá íntegro durante toda a irradiação, mas também pode permitir que o alvo seja irradiado com correntes de feixe mais elevadas, permitindo produções maiores em um mesmo intervalo de tempo.

Em relação aos fatores termodinâmicos e nucleares, deve-se considerar:

- As interações das partículas carregadas com a matéria;
- O poder de freamento e o alcance;
- A energia dissipada; e
- Múltiplos espalhamentos em pequenos ângulos.

A produção de radioisótopos usando cíclotrons é limitada pela energia das partículas aceleradas, pela corrente do feixe e aspectos econômicos. Atualmente o interesse de produção é o  $^{18}\text{F}^-$ , pois existe uma demanda clínica pela utilização de compostos marcados com  $^{18}\text{F}^-$ , principalmente representado pela flúor-2-D-desoxiglicose ( $^{18}\text{F}$ -FDG), o que permite atenuar os altos custos de produção e operação de um cíclotron de produção. Porém, múltiplos outros radioisótopos de interesse científico e clínico, tais como o  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{89}\text{Zr}$  ou  $^{124}\text{I}$ , podem ser também produzidos nestes aceleradores, dependendo das características da máquina instalada. A tabela 02 mostra os principais radioisótopos que podem ser produzidos em cíclotrons:

Tabela 02: Radioisótopos facilmente produzidos em Cíclotrons.

Radionuclídeos facilmente produzidos
$^{18}\text{F}$ , $^{15}\text{O}$
$^{11}\text{C}$ , $^{18}\text{F}$ , $^{13}\text{N}$ , $^{15}\text{O}$ , $^{22}\text{Na}$ , $^{48}\text{V}$
$^{124}\text{I}$ , $^{123}\text{I}$ , $^{67}\text{Ga}$ , $^{111}\text{In}$ , $^{11}\text{C}$ , $^{18}\text{F}$ , $^{13}\text{N}$ , $^{15}\text{O}$ , $^{22}\text{Na}$ , $^{48}\text{V}$ , $^{201}\text{Tl}$
$^{124}\text{I}$ , $^{123}\text{I}$ , $^{67}\text{Ga}$ , $^{111}\text{In}$ , $^{11}\text{C}$ , $^{18}\text{F}$ , $^{13}\text{N}$ , $^{15}\text{O}$ , $^{82}\text{Sr}$ , $^{68}\text{Ge}$ , $^{22}\text{Na}$ , $^{48}\text{V}$

FONTE: Oliveira, H.B.(2012).

Outro fator, tão importante quanto os acima descritos, é a preocupação com a segurança radiológica da unidade. Para desenvolver todo o processo de produção é necessário que se determine as medidas de proteção radiológica necessárias de acordo com as normas nacionais e recomendações internacionais<sup>18,19,20,21,22</sup>.

### 3.4 Considerações para a produção de radiofármacos

Os radiofármacos são compostos, sem ação farmacológica, que têm na sua composição um radionuclídeo e são utilizados em Medicina Nuclear para diagnóstico e terapia de várias doenças.

As características físico-químicas do radiofármaco determinam a farmacocinética, isto é, a sua fixação no órgão alvo, metabolização e eliminação do organismo, enquanto que as características físicas do radionuclídeo determinam a aplicação do composto em diagnóstico ou terapia.

O radiofármaco deve ser fixado seletivamente pelo órgão ou sistema que se deseja analisar sendo também desejável a rápida captação no órgão alvo e também uma rápida eliminação daquilo que não foi captado, de modo a aumentar o contraste da imagem e reduzir a dose de radiação absorvida pelo paciente. Um radiofármaco deve ser de fácil produção, custo razoável e facilmente acessível aos Centros de Medicina Nuclear.

Para aplicações de diagnóstico em Medicina Nuclear utilizam-se radiofármacos que apresentam na sua constituição radionuclídeos emissores de radiação  $\gamma$  ou emissores de pósitrons ( $\beta^+$ ), já que o decaimento destes radionuclídeos dá origem a radiação eletromagnética penetrante, que consegue atravessar os tecidos e pode ser detectada externamente. Os radiofármacos para terapia, principalmente do câncer, devem incluir na sua composição um radionuclídeo emissor de partículas ionizantes ( $\alpha$ ,  $\beta^-$  ou elétrons Auger), pois a sua ação se baseia no dano irreversível do DNA, levando à morte celular e a destruição dos tecidos.

Os radiofármacos podem ser classificados em radiofármacos de perfusão (ou 1ª geração) e radiofármacos específicos (ou 2ª geração)<sup>23</sup>. Os radiofármacos de perfusão são transportados no sangue e atingem o órgão alvo na proporção do fluxo sanguíneo. Não têm locais específicos de ligação e pensa-se que são distribuídos de acordo com tamanho e carga do composto. Os radiofármacos específicos são direcionados por moléculas biologicamente ativas, como, por exemplo, anticorpos e peptídeos, que se ligam a receptores celulares ou são transportados para o interior de determinadas células. A capacidade da biomolécula reconhecer os receptores vai determinar a fixação do radiofármaco no tecido pretendido e não deverá ser alterada com a incorporação do radionuclídeo<sup>24,25</sup>. A maior parte dos radiofármacos em uso clínico hoje corresponde a agentes de perfusão. Atualmente, o esforço de investigação na área da química radiofarmacêutica centra-se no desenvolvimento de radiofármacos específicos que possam fornecer informação, ao nível molecular, relativa às alterações bioquímicas associadas às diferentes patologias.

Existem alguns fatores muito importantes a serem considerados na preparação de um radiofármaco<sup>11</sup>:

- Eficiência do processo de marcação: é desejável um elevado rendimento de marcação, embora nem sempre seja fácil de obter.
- Estabilidade química do composto: diz respeito à ligação química entre o radionuclídeo e o composto que a ele se coordena ou no qual ele está incorporado.

- Condições físico-químicas da marcação: podem alterar a estrutura ou propriedades biológicas do composto, como por exemplo, desnaturação de proteínas por calor excessivo ou valores de pH extremos.
- Condições de armazenamento: a temperatura e luz podem levar à degradação do composto radioativo, por isso, as condições de armazenamento deverão ser controladas.
- Radiólise: muitos compostos marcados decompõem-se por ação da radiação emitida pelo próprio radionuclídeo e este efeito aumenta quanto maior for a atividade específica do composto. A radiólise pode provocar a quebra da ligação química entre o radionuclídeo e a molécula, ou pode interagir com o solvente formando radical livres, que também podem ter efeito nocivo para o composto radioativo, promovendo o aparecimento de impurezas radioquímicas.
- Prazo de validade: tempo durante o qual o radiofármaco pode ser usado com segurança para o fim a que se destina. A perda de eficácia depende do tempo de semi-desintegração do radionuclídeo, do tipo de solvente, dos excipientes, do tipo de radiação emitida e da natureza da ligação química entre o radionuclídeo e o composto ao qual ele se liga.

Para a preparação de um radiofármaco devem ser seguidas no mínimo as seguintes etapas:

- A escolha do radioisótopo;
- A separação química do radioisótopo produzido;
- Reação com o precursor escolhido;
- Trocas de fase, ajuste de tonacidade/pH;
- Esterilização final do produto;
- Fracionamento;
- Controle de qualidade; e
- Recuperação de alvos (para isótopos estáveis submetidos à irradiação em reatores ou cíclotrons).

A escolha de um radionuclídeo deve levar em conta a finalidade de uso e deve se basear principalmente em suas características físicas, como o tipo de emissão nuclear, tempo de meia-vida e energia das partículas e/ou radiação eletromagnética emitida. Para diagnóstico a energia do fóton emitido pelo radionuclídeo deve situar-se entre os 80-300 keV. Isto porque os raios  $\gamma$  com energia inferior a 80 keV são absorvidos pelos tecidos e não são detectados exteriormente; por outro lado, quando a energia é superior a 300 keV, os raios não são eficientemente detectados pelos detectores utilizados nas câmaras utilizadas na técnica SPECT. No caso da técnica de PET, os radioisótopos emitem fótons de 511 keV, os quais são detectados por detectores especiais. Em qualquer dos casos, a meia-vida do radioisótopo deve ser suficiente para preparar o radiofármaco, administrar ao paciente e realizar a imagem. Por isso que a distância geográfica entre o utilizador e o fornecedor limita também a utilização dos radiofármacos contendo radionuclídeos com tempo de meia-vida curto e que não se encontrem disponíveis comercialmente na forma de geradores de radionuclídeos como o caso dos emissores pósitrons ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  e  $^{18}\text{F}$ ) com meia vida inferior a duas horas.

O processo de separação química deve ser escolhido paralelamente à escolha do radioisótopo a ser utilizado. Os métodos mais comuns são<sup>11</sup>:

- Precipitação;
- Coluna de troca iônica;
- Extração por solvente;
- Destilação;
- Cromatografia em geral.

O processo de síntese do radiofármaco engloba as fases de reação de marcação, formulação e esterilização do radiofármaco. Vale ressaltar que para um mesmo radioisótopo podemos ter uma série de radiofármacos. O que difere é como o processo será realizado dentro de cada uma das fases da síntese.

O controle de qualidade de qualquer radiofármaco obedece a uma série de testes que podem ser divididos em três tipos:

- Controle físico-químico:
  - Inspeção Visual;
  - Determinação do pH;
  - Identidade e Pureza química;
  - Presença de solventes residuais.
  
- Controle microbiológico:
  - Determinação de endotoxinas bacterianas;
  - Teste de rompimento da membrana filtrante;
  - Esterilidade;
  
- Controle Radioquímico:
  - Atividade específica;
  - Identidade e pureza radionuclídica;
  - Identidade e pureza radioquímica;

A recuperação dos alvos, ou seja, do insumo utilizado para a produção do radioisótopo e que não foi utilizado no processo de síntese, deve ser recuperado devido ao alto custo aplicado na sua aquisição. Normalmente o alvo é recuperado no processo de separação do radioisótopo. Após a recuperação do mesmo, este deve passar por processos de purificação antes de serem colocados em uso novamente.

### **3.5 Considerações para o desenvolvimento de novos radiofármacos**

Continuamente, centros de pesquisas universitários ou de empresas, buscam desenvolver novos radiofármacos de modo a obter produtos mais específicos para o diagnóstico ou para terapia, caracterizados por ganhos na qualidade da imagem ou no efeito terapêutico. Além disto, há de se levar em conta a possibilidade de distribuí-los a todas as clínicas de medicina nuclear, o que por vezes inviabiliza o uso de produtos marcados com radionuclídeos de tempo de meia-vida curto, utilizados principalmente na técnica de PET, fazendo com que os radiofármacos contendo radionuclídeos com meia-vida baseada em horas ou dias, continuem a



serem estudados, para utilização na técnica de SPECT. Alguns dos fatores que influenciam a concepção de novos radiofármacos são<sup>11</sup>:

- Compatibilidade entre o radionuclídeo e a molécula que a este se pretende ligar, avaliada através do conhecimento das propriedades químicas dos dois componentes;
- Estequiometria, que indica a quantidade a adicionar de cada componente, e é muito importante, principalmente quando se trabalha com concentrações muito baixas. Concentrações demasiadamente altas ou baixas de algum componente podem afetar a integridade da preparação;
- Carga e tamanho da molécula, que podem determinar a absorção no sistema biológico. Por exemplo, moléculas com massa molecular maior do que 60.000 não são filtradas no glomérulo renal;
- Ligação às proteínas, que afeta a distribuição e depuração do radiofármaco, e é influenciada pela carga da molécula, pH do meio, tipo de proteína e concentração de ânions no plasma. As principais proteínas plasmáticas ligantes são albumina, lipoproteínas e transferrina. Em pH baixo, as proteínas estão carregadas positivamente aumentando a ligação de fármacos aniônicos. Em pH elevado, as proteínas estão carregadas negativamente favorecendo a ligação dos fármacos catiônicos. Um fenômeno que pode ocorrer com os complexos de metais de transição é a transquelação, que é a troca do íon metálico dos quelatos por uma proteína do plasma, levando à quebra do composto radioativo;
- Solubilidade, que determina a distribuição e localização. Substâncias lipossolúveis difundem-se melhor na membrana celular e, conseqüentemente, maior será a sua localização no órgão alvo. Na ligação às proteínas reduz a lipofilia e as moléculas iônicas são menos lipossolúveis do que as moléculas neutras;
- Estabilidade dos radiofármacos, que compromete a sua utilização. Os compostos devem ser estáveis in vitro e in vivo. Devem ser estabelecidas as condições ótimas

de temperatura, pH e luz, pois vão determinar as condições de preparação e armazenamento. A quebra do composto in vivo origina biodistribuição indesejável da radioatividade;

- Biodistribuição, que indica a utilidade e eficácia do radiofármaco. Os estudos de biodistribuição incluem a avaliação da distribuição nos tecidos, a depuração plasmática e o tipo de excreção após administração do radiofármaco. A distribuição tecidual indica se o composto tem interesse para o diagnóstico de determinado órgão e a excreção avalia o tempo durante o qual o paciente vai estar exposto à dose de radiação. O desenvolvimento de novos radiofármacos para terapia baseia-se na tentativa de aumentar cada vez mais a especificidade pelos locais-alvo, mesmo que esses locais sejam desconhecidos, diminuindo ao máximo a toxicidade para os tecidos saudáveis. Deverão apresentar as seguintes características<sup>26</sup>:

- Direcionamento seletivo in vivo para as células ou receptores específicos;
- Capacidade para alcançar elevadas concentrações radioativas e distribuição as células ou receptores específicos;
- Capacidade para retenção no tecido alvo e a capacidade de eliminação nos tecidos saudáveis com o objetivo de minimizar os efeitos secundários.

O desenvolvimento de novos radiofármacos é um esforço multidisciplinar, que requer a colaboração de áreas variadas como química, física, biologia e medicina, para o melhoramento e obtenção de radiofármacos cada vez mais próximos do ideal.

No Brasil a produção e comercialização de radiofármacos é fiscalizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) criada em Janeiro de 1999 pela lei 9.782. Todo radiofármaco novo deve passar por uma série de procedimentos e por fim ser registrado na ANVISA para posteriormente ser comercializado e usado para diagnóstico ou terapia em seres Humanos.

Esse registro deve ser feito de acordo com as RDC 63/2009 que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação para Radiofármacos e, principalmente, pela RDC 64/2009 propõe as regras relativas ao registro dos radiofármacos<sup>27,28</sup>.

A RDC64/2009, define três tipos de radiofármacos:

- Radiofármaco consagrado;
- Radiofármacos; e
- Radiofarmacos novos ou inovadores

De acordo com a RDC64/2009, para o registro do produto, além das licenças necessárias para a produção do radiofármaco, é necessário enviar a ANVISA um relatório **que comprove a eficácia terapêutica e segurança do produto**. Nesse relatório deve conter:

- Dados de literatura com estudo clínico publicados em revistas indexadas realizados com as mesmas atividades e indicações terapêuticas ou diagnósticas pretendidas;
- Ensaios pré-clínicos de preferência;
- Ensaios clínicos de fase I, II, III e IV; e
- Ensaios de Não-Inferioridade no caso de radiofármacos consagrados.

A literatura mostra que o prazo médio para registro de um novo radiofármaco é de aproximadamente 08 anos<sup>29,30</sup>.

### **3.6 Processo de produção do radiofármaco <sup>18</sup>F-FDG em escala comercial.**

Atualmente o <sup>18</sup>F-FDG é o único radiofármaco para PET produzido em escala comercial no Brasil e que está em processo de registro na ANVISA. A produção é realizada de acordo com as recomendações realizadas anteriormente e o processo é composto por várias etapas que podem ser agrupadas em seis partes:

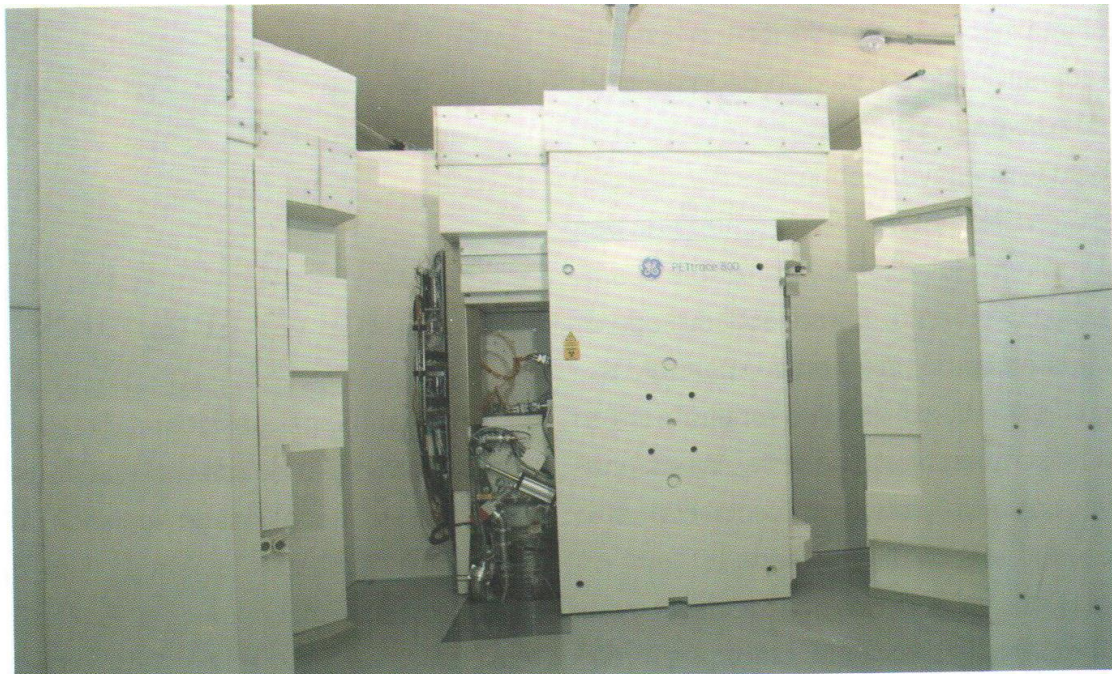
1. Produção do  $^{18}\text{F}^-$ ;
2. Transferência do  $^{18}\text{F}^-$  até as células quentes;
3. Processo de síntese do  $^{18}\text{F}$ -FDG;
4. Processo de fracionamento;
5. Controle de Qualidade do  $^{18}\text{F}$ -FDG; e
6. Expedição e transporte do material;

Segue uma breve descrição de cada uma das partes desse processo

### *3.6.1 Produção do $^{18}\text{F}$*

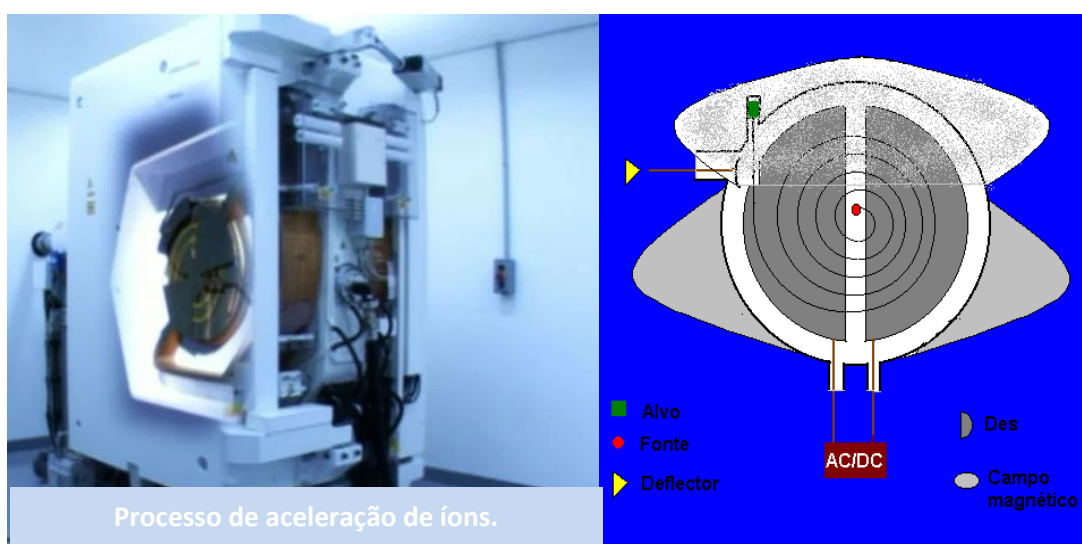
No processo em estudo o  $^{18}\text{F}^-$  é produzido em um acelerador do tipo Cíclotron PETtrace 860 de 16,5 MeV com capacidade máxima de 100  $\mu\text{A}$  na condição de feixe duplo associado a uma blindagem de solução aquosa de boro.

A figura 03 mostra o cíclotron em questão:



**Figura 03-Acelerador de Partículas do tipo cíclotron PETtrace 860 GE HealthCare.  
FONTE: Autor (2013).**

Como já visto os **aceleradores de partículas** são equipamentos que fornecem energia a feixes de partículas subatômicas eletricamente carregadas<sup>31</sup>. Devido à dificuldade em se obter partículas com energia cada vez mais altas foram desenvolvidos os cíclotrons que se baseiam na interação entre campos elétricos e magnéticos, disponibilizando um plano de aceleração circular, reduzindo drasticamente o tamanho dos aceleradores. Basicamente pode-se dizer que o feixe de íons é gerado no centro do cíclotron e acelerado por um campo elétrico, quando atravessa o intervalo entre os *Dee*'s. Sob a ação de um campo magnético o feixe é defletido até chegar ao outro *Dee* e é novamente acelerado. O processo se repete até a partícula atingir o valor de energia desejado onde é extraída em direção ao alvo a ser bombardeado através do sistema de extração. A figura 04 ilustra o processo:



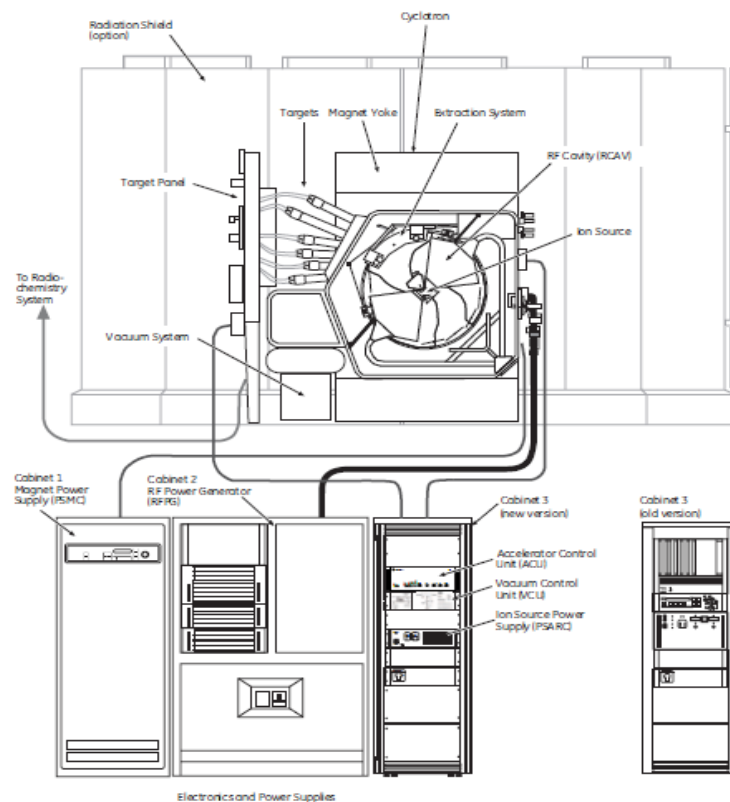
**Figura 04-Esquema do processo de aceleração de íons dentro do cíclotron.**  
**FONTE: Autor (2013).**

Para o funcionamento descrito acima o cíclotron PETtrace 860 possui os seguintes subsistemas:

- Sistema de vácuo: Responsável por reduzir a quantidade de moléculas dentro da câmara de irradiação, aumentando o livre percurso médio dos íons acelerados, além de providenciar o isolamento para alta tensão elétrica no circuito de radiofrequência no interior da câmara.

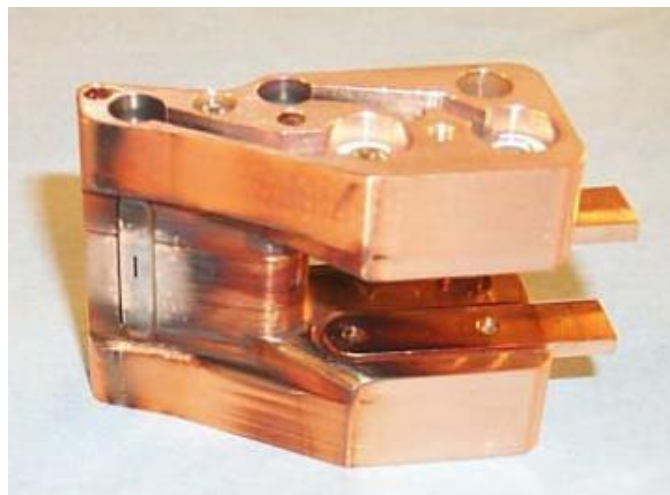
- Sistema magnético: Responsável por fornecer uma trajetória circular aos íons acelerados, além de fornecer a capacidade de focalização do feixe e uma órbita estável no processo de aceleração.
- Sistema de radiofrequência: Responsável por extrair os íons da região central do cíclotron e acelerá-los através da diferença de potencial aplicada.
- Sistema de extração: Responsável por extrair o feixe de íons acelerado no interior do cíclotron para os alvos posicionados externamente a câmara de irradiação.
- Sistema de alvos: Responsável por acondicionar a matéria prima utilizada na produção do radioisótopo, ou seja, é nesse local que ocorre as reações nucleares.
- Sistema de refrigeração: Responsável por retirar a grande quantidade de calor gerado no acelerador. Divide-se em dois tipos: refrigeração a água e refrigeração a Hélio.
- Sistema de diagnóstico: Responsável por monitorar a corrente de feixe em todo o processo de aceleração e produção das reações nucleares.
- Sistema de controle do acelerador: Responsável por coordenar o acelerador de partículas e os seus intertravamentos, bem como, monitorar o funcionamento de todos os subsistemas.

Todos esses subsistemas são controlados por três gabinetes principais que proporcionam a alimentação do cíclotron e seu controle. A figura 05 ilustra a comunicação dos gabinetes e o acelerador<sup>32</sup>:



**Figura 05-Sistema PETtrace.**  
**FONTE:** Manual do fabricante, PETtrace 800 series (2010).

O íon a ser acelerado é gerado na fonte de íons. A fonte de íons pode ser de diversos tipos. No PET trace a fonte é do tipo *Penning Ionization gauge (PIG)*. A figura 06 mostra a fonte de íons utilizada nesse acelerador:



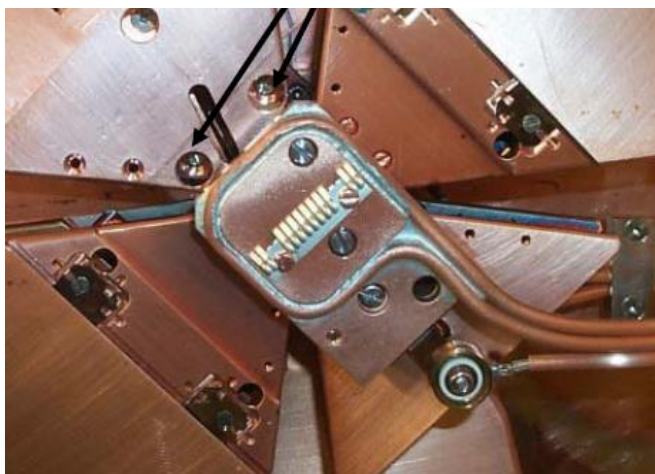
**Figura 06-Fonte de íons.**  
**FONTE:** Autor (2013).



O plasma é gerado dentro da fonte de íons, entre os dois cátodos, através de um processo físico-químico chamado de “processo de volume por impacto de elétrons”. Portanto o volume de íons negativos pode ser formado de três formas:

- Ligação dissociativa;
- Ligação dissociativa polar; e
- Recombinação dissociativa.

A retirada dos íons negativos da fonte é feita pelos próprios “Dês”, ela ocorre quando o potencial deles está no ciclo positivo da onda de RF injetada no sistema. Os íons passam por uma única abertura chamada de **slit**. Assim que os íons estão do lado de fora da fonte, eles são atraídos na direção de uma pequena fenda chamada de **puller** que é responsável por selecionar os íons que tem as condições necessárias para prosseguir com a órbita no interior da câmara de aceleração. O conjunto fonte mais **puller** formam a região central do cíclotron<sup>4</sup>. Vale ressaltar que a aceleração de íons negativos diminui a quantidade de radioatividade induzida no interior da câmara principal e facilita o direcionamento do feixe. A figura 07 mostra a região central do acelerador:



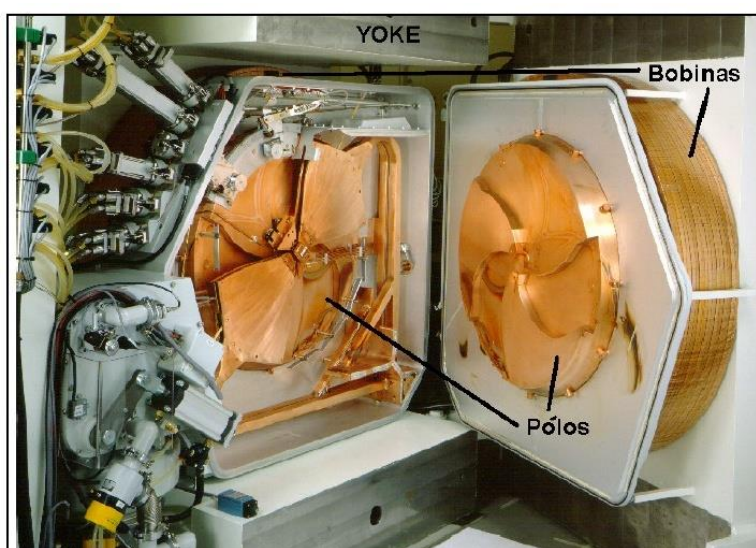
**Figura 07-Região central.**  
**FONTE: Autor (2013).**

Como visto o campo magnético auxilia no processo de formação do íon, na trajetória da partícula e na focalização do feixe. Os primeiros cíclotrons (conhecidos



como clássicos) utilizavam dois dês como polos de aceleração dos íons. Hoje os cíclotrons são setoriais devido às correções relativísticas aplicadas a massa do íon para mantermos o sincronismo dentro da câmara de aceleração<sup>33</sup>. No PETtrace a focalização vertical é fornecida por três setores em forma de espiral em cada polo, utilizando a teoria de campos fixos com gradientes alternados (FFAG), criando fortes campos azimutais variáveis. O campo magnético gerado é isócrono, permitindo a aceleração de dêuterons, prótons e íons negativos. As bobinas responsáveis pela geração do campo magnético são feitas de condutores de cobre de núcleo oco. Os condutores são isolados por fibra de vidro e cada camada de condutor é equipada com um interruptor térmico para proteção contra superaquecimento. O sistema todo é resfriado pela passagem de água deionizada dentro das camadas.

A figura 08 mostra o as bobinas magnéticas:



**Figura 08-Bobina magnética.**  
**FONTE: Autor (2013).**

A tabela abaixo mostra as características do sistema PETtrace:

Tabela 03: Características informadas pelo fabricante:

Características do PETtrace	
Campo médio	1,8T no raio de extração
Campo máximo na crista	2,1 T
Campo mínimo no vale	1,4 T
Capacidade de flexão	0,59 Tm
Raio médio de extração	0,32 m
Número de setores	3
Ângulo máximo dos setores	74
Diferença da crista	60 mm
Diferença do vale	116 mm
Diferença do parafuso central	85 mm
Tempo para atingir a operação final do campo	3 min

**FONTE: Manual do fabricante, PETtrace 800 series (2010).**

De acordo com as características informadas pelo fabricante e a teoria de movimento de partículas carregadas na presença de campos magnéticos podemos obter a frequência de sintonia do sistema<sup>34</sup>.

Sabe-se que o módulo da força exercida por um campo magnético pode ser dado por:

$$|F| = Q.v.B \quad (1)$$

Onde:

Q : Carga da partícula (C).

v : Velocidade da partícula ( $\frac{m}{s}$ )

B : Campo magnético (T)

|F| : Força (N)

No movimento circular a força centrípeta é dada por:

$$|F_c| = m \frac{v^2}{r} \quad (2)$$

Onde:

m : Massa da partícula (kg).

v : Velocidade da partícula ( $\frac{m}{s}$ )

r : Raio (m)

|F<sub>c</sub>| : Força (N)

O raio da trajetória da partícula pode ser obtido por:

$$|F_C| = |F|$$
$$m \frac{v^2}{r} = QvB$$

Então :

$$r = \frac{mv}{QB} \quad (3)$$

Onde :

m : Massada partícula (kg).

v : Velocidade da partícula ( $\frac{m}{s}$ )

Q : Carga da partícula (C).

B : Campo magnético (T)

r : Raio (m)

Sendo os cíclotrons de frequência fixa, a partir da expressão acima, podemos obter a expressão para a frequência de sintonia do acelerador. A expressão é dada por:

$$\varphi = \frac{qB}{2m\pi} \quad (4)$$

Onde :

m : Massada partícula (kg).

Q : Carga da partícula (C).

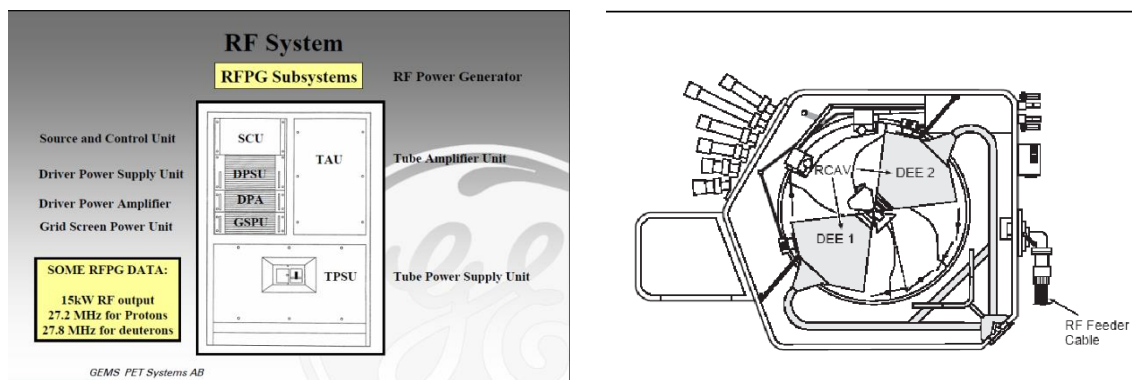
B : Campo magnético (T)

$\varphi$  : Frequencia (Hz)

A frequência é de extrema importância para mantermos o sistema em sintonia.

Basicamente as funções do sistema de radiofrequência são retirar os íons da fonte e acelerá-los dando as condições de alcançar a energia necessária para no mínimo causar a reação nuclear desejada. O sistema de radiofrequência é composto por dois equipamentos: O módulo de alimentação e a cavidade ressonante<sup>35</sup>.

A figura 09 mostra o esquema desses equipamentos:



**Figura 09-Sistema de Radiofrequência.**  
**FONTE: Manual do fabricante, PETtrace 800 series (2010).**

A onda de radiofrequência tem a forma de uma senóide. É fornecida aos ressonadores por uma linha de transmissão coaxial. É na cavidade ressonante que acontece a condição de ressonância, ou seja, o período de revolução da partícula independe da velocidade e do raio da órbita, e sim da intensidade do campo magnético e da relação carga-massa. Os íons são extraídos no semi-ciclo positivo do RF são colocados dentro da cavidade ressonante em **bunches** de acordo com a frequência de aceleração.

A tabela abaixo mostra as características do sistema de radiofrequência:

Tabela 04: Especificações dos parâmetros de aceleração informados pelo fabricante:

Características dos dêes		
Números de dêes		2
Ângulo dos dêes		76º
Frequência de RF		
Prótons		27,2 MHz
Deuterons		27,8 MHz
Acurácia da frequência de RF		$2 \times 10^{-5}$
Modos		
N=1 (prótons)		Puxe-empurre (180 graus)
N=2 (deuterons)		Empure-Empure (0 graus)
Tensão de pico nos dêes		
Prótons		35kV (nominal)
Deuterons		35kV (nominal)
Instabilidade máxima da tensão nos dêes		$< 2 \times 10^{-2}$

**FONTE: Manual do fabricante, PETtrace 800 series (2010).**

A partir das especificações do sistema magnético e de radiofrequência podemos obter características essenciais para aceleração da partícula como, por exemplo, tempo de voo e energia<sup>7</sup>.

Como visto os íons são gerados na região central e retirados no semi-ciclo positivo da radiofrequência na forma de **bunches**, sendo acelerados em trajetórias espiraladas devido à interação entre o campo magnético e passagem pelos dees.

Os **bunches** acelerados no PETtrace não estão defasados com relação a revolução. Deste modo, o feixe extraído do ciclotron terá pulsos de **bunches** em um período de:

$$P = \frac{1}{\phi_p} = \frac{1}{27,2MHz} = 37ns \quad (5)$$

Pode-se dizer que a energia ganha por revolução dentro do PETtrace depende fundamentalmente dos pontos de aceleração, do harmônico de aceleração, da carga da partícula e os ângulos entre os Dee's. O ganho de energia cinética dos íons por volta pode ser determinado por:

$$\Delta E_i = N \cdot q \cdot V \cdot \sin\left(\frac{h \cdot \theta}{2}\right) \quad (6)$$

Onde N é o número de pontos de aceleração, q é o estado da carga em unidades de elétrons, V é a voltagem máxima nos Dês, h é o modo harmônico e  $\theta$  o ângulo azimutal do Dee. Com os dados obtidos através das especificações do fabricante temos:

$$\Delta E_i = 4 * 1 * 35 * \sin\left(\frac{1 * 75}{2}\right) \cong 85,23 \frac{keV}{volta} \quad (7)$$

Através deste valor pode-se calcular o número de voltas que um íon leva para atingir 16,5 MeV de energia especificado pelo fabricante:

$$N_{voltas} = \frac{\Delta E_{total}}{\Delta E_i} = \frac{16500}{85,23} \cong 193,6voltas \quad (8)$$

Pelo cálculo o íon executa pelo menos 193 voltas. Com o número de voltas e a frequência de revolução do íon pode-se calcular o tempo total de aceleração da partícula para uma energia de 16,5 MeV:

$$t_{aceleração} = N_{voltas} * P = 193,6 voltas * 37 ns \cong 7,2 \mu s \quad (10)$$

Para o cálculo da separação entre as voltas próximas a região de extração, algumas considerações podem ser feitas: a energia cinética é proporcional ao quadrado da velocidade, a velocidade angular do íon é constante porque o ciclotron é isócrono e a velocidade linear é proporcional ao raio da órbita. Então:

$$dr \approx \frac{N_{voltas} * R_{extração}}{2 \Delta E_{total}} \approx \frac{193,6 * 320}{2 * 16500} \approx 1,88 mm \quad (11)$$

Porém sabe-se que na prática que as condições de sintonia apresentadas pelo fabricante são valores médios e esses variam ligeiramente de máquina para máquina. Por exemplo, colocou-se abaixo condições de 4 máquinas diferentes instaladas em lugares diferentes do mundo, bem como, a especificação teórica do PETtrace:

Tabela 05: Condições de sintonia em diferentes ciclotrons:

<i>Local</i>	<i>Corrente do magneto (A)</i>	<i>Tensão de operação (kV)</i>	<i>Campo Magnético médio (T)</i>	<i>Frequência de sintonia (MHz)</i>	<i>Raio de extração (cm)</i>	<i>Nº de voltas</i>
Brasil	425,0	41,4	1,66	24,9	35,5	164
Brasil	431,7	40,8	1,68	25,3	35,0	167
USA	441	40,0	1,72	25,8	34,3	170
Dinamarca	445	39,5	1,74	26,1	33,9	172
Teórico	460,0	35	1,80	27,2	32,0	194

**FONTE:** Autor (2013).

Nesse momento o H<sup>+</sup> foi acelerado e está com a energia de 16,5 MeV, especificada pelo fabricante, e pode ser extraído para o porta-alvo de interesse. O método de extração de feixe do interior do ciclotron depende do sinal da carga das partículas carregadas:

- Partículas positivas a extração é feita por um defletor;
- Partículas negativas a extração é realizada através de uma folha de carbono.

Como no PETtrace a partícula acelerada é negativa a extração é realizada através do sistema de extração que é composto por dois carrosséis, tendo cada um, em sua constituição seis folhas de carbono. O carrossel 01 delimita a extração para os porta-alvos nas posições 01,02 e 03 e o carrossel 02 para as posições 04, 05 e 06. Essas posições padrões serão discutidas posteriormente.

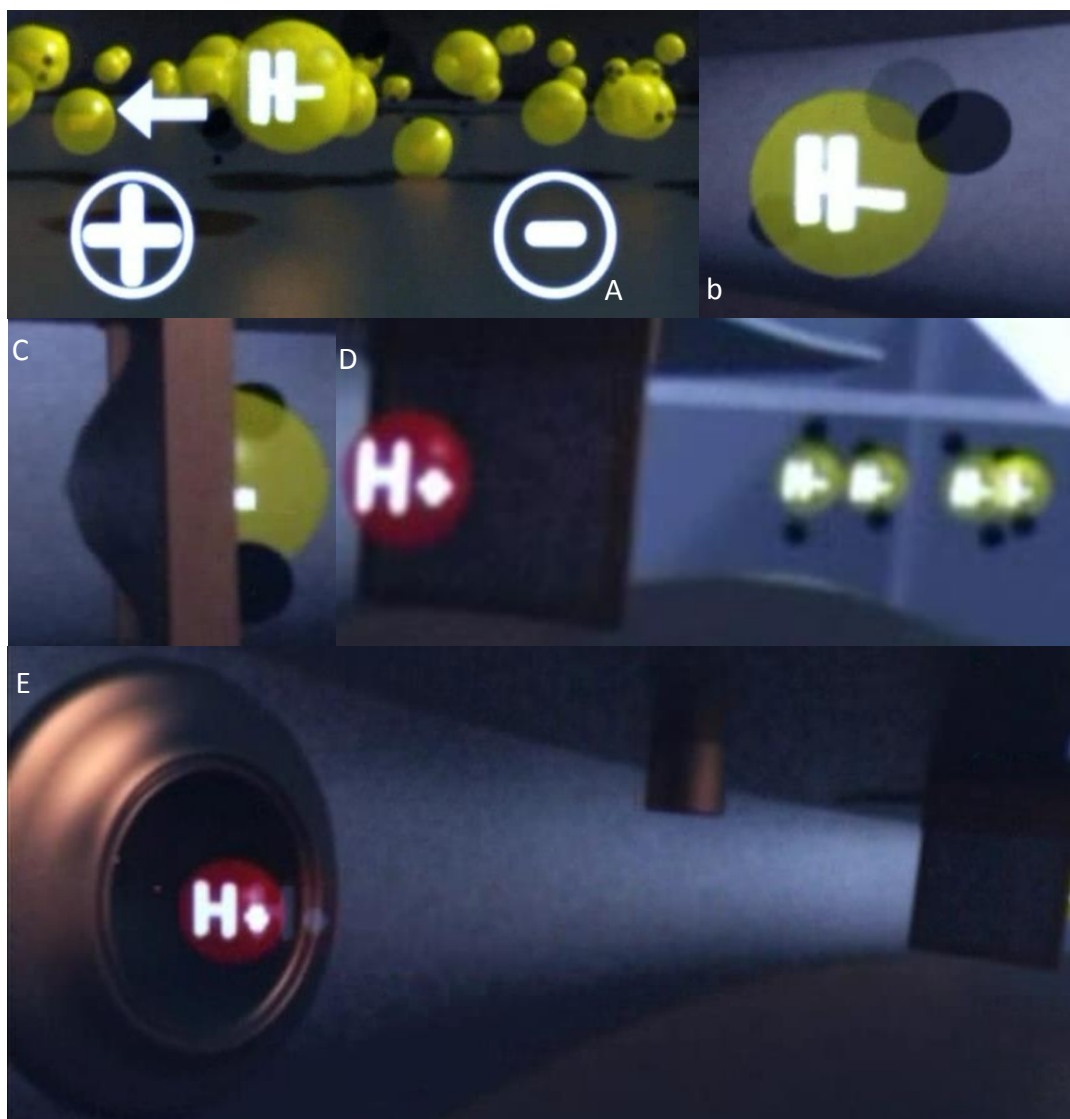
A figura 10 mostra o sistema de extração:



**Figura 10-Sistema de Radiofrequencia.**  
**FONTE: Autor, (2013).**

Basicamente o  $H^-$  ao passar pela folha de carbono, por interações físicas, a folha retira os dois elétrons, transformando o  $H^-$  em próton. Essa mudança inverte a carga da partícula carregada e também a direção e sentido de sua trajetória, fazendo com que o feixe seja extraído do interior da máquina para a posição desejada.

A figura 11 ilustra esse processo:

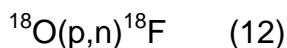


**Figura 11- (A);(B);(C);(D);(E); Processo de extração do H-.**  
**FONTE: Autor, (2013).**

Após o processo de extração o próton interage com o alvo previamente posicionado para causar a reação nuclear de produção do radioisótopo de interesse.



As reações nucleares podem ser escritas considerando o alvo irradiado, partícula reagente, partícula emitida e o produto da irradiação, conforme o exemplo abaixo:



Do ponto de vista da Mecânica Clássica, uma reação entre uma partícula carregada e um núcleo atômico não pode ocorrer se a energia do centro-de-massa (CM) de ambos os corpos for menor do que a altura da barreira de Coulomb. No caso de produção de radioisótopos em ciclotron, isso implica que a partícula acelerada e direcionada ao alvo deve ter uma energia maior do que:

$$V_c(R) = \frac{Zze^2}{R} \quad (13)$$

Onde  $Z$  e  $z$  são os números atômicos do núcleo e da partícula acelerada, respectivamente,  $e$  é a carga elétrica elementar e  $R$  é a distância que separa os dois corpos, em centímetros.

Na verdade, estas reações ocorrem para energias bem abaixo desta barreira de potencial devido ao efeito de tunelamento quântico e por isso são determinadas a partir de um balanço de massa entre os componentes da reação nuclear<sup>8</sup>.

Quando um núcleo composto se desintegra, a energia cinética de todas as partículas pode ser maior ou menor do que a energia cinética dos reagentes. Se a energia das partículas resultantes da decomposição do núcleo for maior, então a reação é dita ser exoenergética. Se a energia cinética for menor, então a reação é dita ser endoenergética.

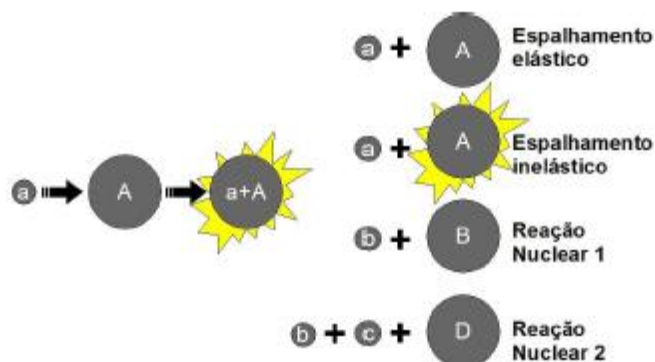


Figura 12- Formação de um núcleo composto com possíveis canais de decaimento.  
 FONTE: Oliveira, H.B.(2012).

Se a reação é endoenergética, então uma quantidade maior de energia deve ser fornecida para que a reação aconteça. A magnitude desta diferença é chamada de valor “Q” da reação. Se a reação é exoenergética, os valores de Q são positivos. A figura 13 mostra uma possível reação nuclear e os respectivos valores de “Q” para que a mesma ocorra:

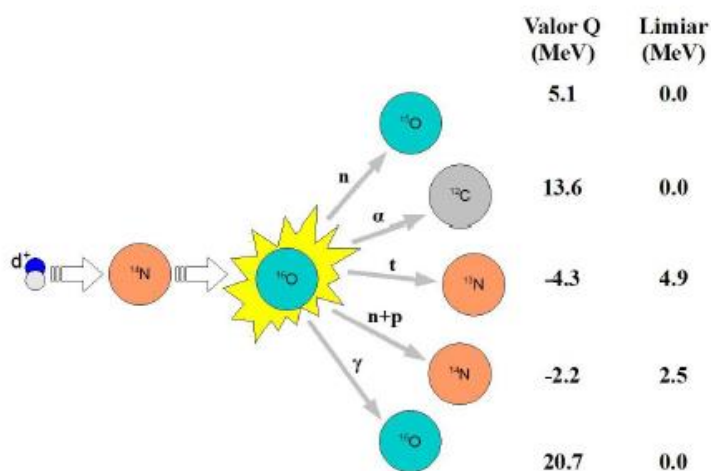


Figura 13- Valores Q e limiares de energia da reação nuclear entre um dêuteron e um núcleo de  $^{14}\text{N}$  após a formação do composto  $^{16}\text{O}$ .  
 FONTE: Oliveira, H.B. (2012).

Em qualquer reação nuclear, as mudanças na energia são bastante grandes, de forma que as mudanças nas massas das partículas antes e após a reação ter ocorrida são observáveis. O equivalente em massa de  $Q$  pode ser dada pela seguinte relação:

$$Q(\text{MeV}) = 931,4\Delta M \quad (14)$$

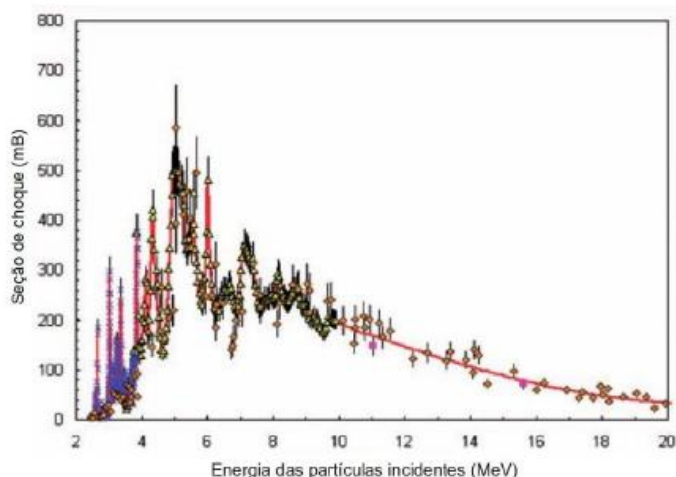
Sendo  $\Delta M$  expresso por:

$$\Delta M = (m_p + M_A) - (m_q + M_R) \quad (15)$$

Onde,  $m_p$  e a massa do próton incidente;  $M_A$  e a massa do alvo;  $M_R$  e a massa do produto resultante da reação nuclear; e  $m_q$  e a massa da partícula emitida após a reação.

A seção de choque de uma reação nuclear representa a probabilidade total de que um núcleo composto seja formado e então decomposto através de um dos possíveis canais. Muitas vezes esta probabilidade também é chamada de função de excitação. Esta função determina qual quantidade de um determinado radionuclídeo poderá ser produzida em um dado ciclotron e os níveis de contaminantes de outros radioisótopos que poderão estar presentes no material do alvo.

Enfim para reação de transmutação, como por exemplo, a reação de produção do  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  utilizada no processo comercial em estudo para a produção do radioisótopo do  $^{18}\text{F}^-$  temos que o valor de energia mínimo que o próton extraído do ciclotron deve ter varia de 0-2MeV como pode ser observado na função de excitação abaixo<sup>36</sup>:



**Figura 14- Função de excitação para a reação  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ , mostrando a dependência da seção de choque com a energia.**

**FONTE: NDS, IAEA, (2013).**

Entretanto a energia do próton extraído do PETtrace é 16,5 MeV, por isso dizemos que a produção de radioisótopos a partir de alvos líquidos está baseada na teoria de alvos espessos, ou seja, que tenham espessura necessária para ter um maior aproveitamento do feixe incidente produzindo o máximo de interações possíveis.

Sabe-se que a atividade de produção de qualquer radioisótopo depende de uma serie de fatores, incluindo a dependência da seção de choque de reação como função da energia cinética das partículas incidentes, a densidade superficial de núcleos (núcleos/cm<sup>2</sup>) no alvo, que determinará a energia das partículas emitidas, a corrente do feixe de partículas incidentes e o tempo de irradiação<sup>37</sup>.

A expressão abaixo mostra essa relação:

$$A(Bq) = \Phi * N * \sigma * (1 - e^{-\lambda t}) \quad (16)$$

Onde:

$\Phi$ : Fluxo de partículas incidentes ( partículas/cm<sup>2</sup>\*s)

N: número de átomos no alvo;

$\sigma$ : Secção de choque (Barn);

$\lambda$ : Constante de decaimento radioativo (s<sup>-1</sup>); e

t: tempo de irradiação (s).

A taxa de produção, obviamente, é afetada pelo fato dos núcleos resultantes serem radioativos e, portanto, vão decair em algum momento. Para nuclídeos de meia-vida curta, a competição entre formação e decaimento chegará no equilíbrio para tempos de irradiação suficientemente longos. Este ponto é chamado de saturação, o que significa que já não mais importa quanto tempo mais a irradiação continue, a taxa de produção será igual à taxa de decaimento, de forma que a atividade será uma constante. Na saturação a atividade é dada por:

$$A(Bq) = \Phi * N * \sigma \quad (17)$$

Onde:

$\Phi$ : Fluxo de partículas incidentes ( partículas/cm<sup>2</sup>\*s)

N: número de átomos no alvo;

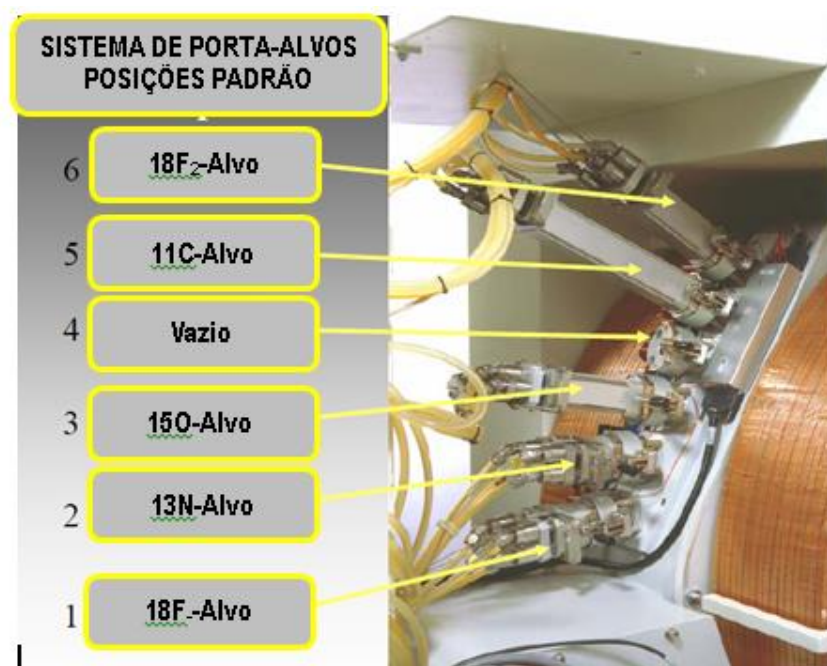
$\sigma$ : Secção de choque (Barn);

Na prática de produção do radioisótopo não se irradia por tempos maiores que 5 a 6 meias vidas do radioisótopo desejado.

Vale ressaltar que além dos pontos levantados acima que influenciam na produção de atividade do radioisótopo de interesse, a física do porta-alvo também influencia, uma vez que, o mesmo é o responsável por acondicionar o nuclídeo alvo. Questões como refrigeração, material, pressão associada, etc, devem ser levada em consideração como já visto no item 3.3 deste trabalho.

No PETtrace existe seis posições padrão para a colocação dos porta-alvos.

A figura 15 mostra essas posições:



**Figura 15-Posições padrão para posicionamento dos porta-alvos no PETtrace.**  
FONTE: Autor, (2013).

Normalmente da posição 01 a 06 são posicionados porta-alvos para alvos na forma líquida, sólida e gasosa respectivamente.

A física de porta-alvos teve grande avanço nas últimas décadas com o objetivo de aumentar o rendimento de produção do radioisótopo desejado. Os sistemas de irradiação para a produção de  $^{18}\text{F}^-$  também evoluíram muito ao longo destas últimas décadas. Kilbourn et al. (1984)<sup>38</sup> descrevem a utilização de um alvo de pequeno volume (3 mL), utilizado para a produção rotineira de  $^{18}\text{F}^-$ , através da reação nuclear  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ . A cavidade do alvo foi feita em um cilindro de cobre de 4,8 cm de diâmetro por 2,6 cm de espessura, esta cavidade media 25 mm de diâmetro por 8 mm de profundidade e foi recoberta com níquel. Na frente da cavidade era colocado uma folha de Havar [liga metálica composta por Co (42%), Cr (19,5%), Fe (19,3%), Ni (12,5%), W (2,6%), Mo (2,2%), Mn (1,7%) e C (0,2%)] de 0,5 mm de espessura e a parte traseira do alvo era refrigerado à água a 10°C ou água com etilenoglicol a 0°C. O alvo era preenchido com água enriquecida em  $^{18}\text{O}$  entre 95 e 98% e irradiado com prótons com energia de 15 MeV. O alvo trabalhava com o sistema fechado, em que a pressão interna da cavidade era monitorada pelo

operador, ou com o sistema aberto, quando uma das saídas do alvo era conectado a um tubo coletor através de um tubo de polietileno de 1 mm de diâmetro interno. A corrente de feixe utilizada variava entre 15 e 20  $\mu\text{A}$  e o tempo de irradiação era de até 70 minutos. Uma irradiação típica com o sistema aberto produzia mais de 1 Ci de  $^{18}\text{F}^-$  em 2 mL de água. Em outro trabalho Kilbourn et al. (1985)<sup>39</sup> expõem a segunda geração de alvos para produção de  $^{18}\text{F}^-$ . O alvo anteriormente descrito apresentava ao longo do tempo o aumento da concentração de íons metálicos, principalmente cobre e níquel na água irradiada, produzindo efeitos deletérios na síntese do  $^{18}\text{F}$ -FDG. No segundo alvo projetado, a cavidade era formada por um furo no centro de um disco de aço inox ou titânio, sendo fechada na frente e atrás por folhas de Havar ou titânio, sendo a folha da parte traseira refrigerada à água. O volume das cavidades variavam de 1,2 a 2,8 mL. O alvo funcionava no sistema aberto, descrito anteriormente, e era submetido a irradiações diárias com intensidade de corrente de feixe entre 15 e 20  $\mu\text{A}$  e tempo de irradiação médio de 45 minutos, com produção média de  $^{18}\text{F}^-$  de 400 mCi. A contaminação da água irradiada por íons metálicos diminuiu, porém surgiram contaminações com íons de ferro, cromo e cobalto, provenientes da folha de Havar. A utilização de folha de titânio diminuiu em mais de dez vezes a concentração destes íons na água irradiada.

Berridge e Kjellström<sup>40</sup> apresentam vários projetos de alvo para produção de  $^{18}\text{F}^-$  que utilizam cavidades feitas em discos de prata, com janelas de prata ou titânio na parte da frente e de trás do alvo. A janela traseira era resfriada à água e a janela dianteira era refrigerada com hélio juntamente com uma janela de Havar que fazia o isolamento da linha de feixe com o alvo. Os alvos eram carregados com volumes que variavam entre 0,65 e 1,2 mL de água enriquecida em  $^{18}\text{O}$ . Os alvos projetados apresentavam diferenças na câmara de irradiação, que buscavam obter o máximo do perfil do feixe, e deixar um certo volume de gás acima da água. Os alvos foram irradiados com correntes de feixe entre 10 e 20  $\mu\text{A}$ , com prótons de 17 MeV, num intervalo entre 5 e 120 minutos em um ciclotron MC17 da Scanditronix, obtendo de 100 a 1300 mCi (3,7 a 48 GBq) de  $^{18}\text{F}^-$  por irradiação, com intervalos de manutenção entre 5 e 40 produções rotineiras.

Alvos de  $^{18}\text{O}$ , titânio e nióbio de alto rendimento e baixa pressão para produção de  $^{18}\text{F}^-$  em cíclotrons MC-17 da Scanditronix são apresentados por Berridge et al. (2002)<sup>41</sup>. Estes alvos foram projetados buscando aumentar a capacidade produtiva de  $^{18}\text{F}^-$  e aumentar os intervalos de manutenção, pois os alvos de prata requeriam limpeza da cavidade em poucas semanas de uso. Os materiais escolhidos, titânio e nióbio, são menos reativos a ácidos do que a prata, a maior dureza e inércia química destes materiais também favorecem o aumento dos intervalos de manutenção. A cavidade de titânio ou nióbio era refrigerada na parte traseira por água, e na parte dianteira duas janelas eram refrigeradas com hélio. Várias dimensões de cavidades foram testadas e no final optou-se por uma câmara de 31 mm de altura por 32 mm de largura e 6 mm de profundidade. Para irradiações de 30  $\mu\text{A}$  em 75 minutos estes alvos produziam 78 GBq (2,1 Ci) e conseguiram intervalos de manutenção que variavam de 6 meses a um ano.

Alvord e colaboradores<sup>42</sup> projetaram, testaram e implementaram em larga escala um alvo de íon fluoreto compacto de 1 kW. O material utilizado na cavidade do alvo foi tântalo, com uma janela de Havar na frente, apoiada por uma grade em forma de favo de mel, refrigerada à água, com 91% de transparência. Este alvo foi testado com prótons de 11 MeV num cíclotron RDS Eclipse da CTI (Computer Technology and Imaging). As irradiações foram feitas com corrente de 60  $\mu\text{A}$  por 120 minutos, e com correntes de 80 a 100  $\mu\text{A}$  por 120 minutos com um ou dois alvos simultaneamente. O sistema foi capaz de produzir 10 Ci ( $3,7 \times 10^{11}$  Bq) de  $^{18}\text{F}^-$  em duas horas de irradiação utilizando dois alvos simultaneamente. Também foi comparado o rendimento dos alvos de tântalo com os de prata, os alvos de tântalo apresentaram maior número de produções com rendimentos acima de 90 mCi/ $\mu\text{A}$  do que os de prata, 79,9% contra 69,3% respectivamente.

Em um estudo de Hur e colaboradores<sup>43</sup> verificam o comportamento da temperatura, pressão, fase de gás e deformação da janela de um alvo de água irradiado com prótons, sendo o interior da cavidade filmado para verificar as flutuações das bolhas. Sem irradiação, ocorre a formação de uma bolha de ar na parte superior da cavidade e durante a irradiação ocorre o espalhamento de pequenas bolhas no interior da cavidade causando aumento da pressão interna



conforme se aumenta a corrente de feixe. Com o aumento da fase gasosa da cavidade há um aumento da deformação da folha da janela da frente do alvo, e consequentemente uma diminuição da área de irradiação na água.

Nye e colaboradores<sup>44</sup> projetaram e testaram um porta-alvo com cavidade de nióbio e janela de nióbio de 25,4  $\mu\text{m}$  apoiada por uma grade de alumínio no formato de favo de mel. Apesar da melhora no rendimento da síntese de  $^{18}\text{F}$ -FDG, a janela de nióbio não resistiu às correntes maiores do que 30  $\mu\text{A}$  e pressões maiores do que 27 bar, sendo substituída por uma janela de Havar.

Johnson e colaboradores<sup>45</sup> estudaram o ganho percentual de corrente de feixe extraída num ciclotron TR30 da ACSI (Advanced Cyclotron Systems Inc.), através da variação da posição do Buncher e da Einzel Lens. Neste trabalho, também está descrito a passivação da folha de Havar da entrada da cavidade de  $^{18}\text{O}$  com nióbio através da técnica de *sputtering*. Esta passivação conseguiu diminuir a quantidade de íons metálicos contaminantes da água como cobalto, níquel e magnésio, e apenas quantidades menores de molibdênio foram encontradas na água do alvo, melhorando deste modo a qualidade da água com  $^{18}\text{F}^-$  que vai para o módulo de síntese.

Em um estudo recente, Wilson e colaboradores<sup>46</sup> utilizaram um ciclotron TR19/9 da ACSI, prótons com energia de 17,5 MeV, corrente de feixe média de 65  $\mu\text{A}$ , com irradiações de até duas horas, em um alvo com câmara de nióbio, folhas de Havar, e folhas de Havar revestido com nióbio. Eles concluíram que: a utilização de folhas de Havar revestido com nióbio diminui em mais de dez vezes a quantidade de impurezas radionuclídicas de longa vida como o  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{52}\text{Mn}$ ,  $^{58}\text{Co}$  e  $^{57}\text{Ni}$ , comparado com as amostras irradiadas com folhas de Havar. Porém, houve um ligeiro aumento do radionuclídeo  $^{93\text{m}}\text{Mo}$  e os intervalos de desmontagem do alvo para manutenção também aumentaram.

Avila-Rodriguez e colaboradores<sup>47</sup> fizeram um estudo quantitativo e comparativo de impurezas químicas e radionuclídicas em amostras de água irradiada num alvo de nióbio com folha de Havar e folha de Havar revestida com

nióbio. As irradiações foram feitas em um ciclotron TR19/9 da ACSI, com prótons de 17,5 MeV e correntes de feixe entre 35 e 100  $\mu\text{A}$  e períodos de 1 a 2,5 horas, utilizando dois alvos com cavidade de 2,7 e 4,0 mL. O estudo apresentou vantagens significativas no uso de folhas de Havar revestidas de nióbio em comparação com folhas de Havar. Ocorreu diminuição de até dez vezes de radionuclídeos como  $^{55-58}\text{Co}$ ,  $^{57}\text{Ni}$ ,  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{52}\text{Mn}$ ,  $^{95-96}\text{Tc}$  e  $^{181}\text{Re}$ , e o único radionuclídeo que apresentou um pequeno aumento foi o  $^{93\text{m}}\text{Mo}$ . As impurezas químicas não apresentaram diferenças significativas entre as duas comparações.

Para a evolução do sistema PETtrace foram apresentados diversos alvos no decorrer do tempo em que os mesmos apresentados acima.

A tabela abaixo mostra os alvos comerciais para o PETtrace e os respectivos rendimentos no decorrer do tempo, instalados em um centro comercial de produtor parceiro do setor de desenvolvimento da GEMS PET System<sup>48</sup>.

Tabela 06: Rendimentos de saturação para Ag e Nb targets de 36 a 80  $\mu\text{A}$  de corrente de feixe:

Target: beam current	Saturation yield (Average $\pm$ SD)	n
Ag: 36 $\mu\text{A}$	8514 $\pm$ 207 MBq/ $\mu\text{A}$	8
Nb Rev 1: 36 $\mu\text{A}$	8373 $\pm$ 322 MBq/ $\mu\text{A}$	2
Nb Rev 1: 65 $\mu\text{A}$	8547 $\pm$ 259 MBq/ $\mu\text{A}$	2
Nb Rev 2: 36 $\mu\text{A}$	8299 $\pm$ 159 MBq/ $\mu\text{A}$	4
Nb Rev 2: 65 $\mu\text{A}$	8221 $\pm$ 52 MBq/ $\mu\text{A}$	4
Nb Rev 2: 70 $\mu\text{A}$	8377 $\pm$ 211 MBq/ $\mu\text{A}$	21
Nb Rev 2: 80 $\mu\text{A}$	8510 $\pm$ 318 MBq/ $\mu\text{A}$	6

FONTE: GEMS PET SYSTEM, (2012).

O porta-alvo utilizado no PETtrace 860 no processo comercial em estudo é o GENII de Nióbio. Este porta-alvo é preenchido nominalmente por 2,7 ml possui uma profundidade de apenas 1,9mm, dando a preferência para maximizar a captação do perfil de feixe, em operação de irradiação a faixa de pressão pode variar de 380 psi a 500psi e a temperatura média do  $^{18}\text{O}$  é cerca de 230°C.

A carta de produção do sistema PETtrace 860 mostra os seguintes valores para esse porta-alvo quando utilizado na produção de  $^{18}\text{F}^-$  com alvos de  $^{18}\text{O}$  com 98% de pureza:

Tabela 07: Informações do fabricante sobre condições de irradiação com Nb targets:

<i>Condição de feixe</i>	<i>Corrente de feixe (<math>\mu A</math>)</i>	<i>Tempo de irradiação (min)</i>	<i>Volume do alvo (ml)</i>	<i>Atividade produzida (mCi)</i>	<i>Rendimento mínimo (mCi/<math>\mu A</math>)</i>
Single	65	60	2,7	6500	212
Dual	100	120	2,7	10800	212

**FONTE:** Manual do fabricante, PETtrace 800 series (2010).

Para o  $^{18}F^-$  produzido no PETtrace não se irradia mais do que 3 h, pois o ganho em atividade não compensa o custo da operação, principalmente os valores agregados a produção do  $^{18}F^-$  no Brasil.

### 3.5.2 Transferência do $^{18}F^-$

Após a produção do  $^{18}F^-$  deve-se fazer a transferência do material até a célula quente onde ocorrerá o processo de síntese. Essa transferência em 100% dos casos deve ser realizada através de linhas e válvulas pneumáticas, ligadas a um sistema de intertravamento para garantir a segurança radiológica.

Os materiais mais comuns para esta tubulação são poliéter-eter-cetona (PEEK), TEFZEL ou polietileno. Todos estes materiais tem uma concentração muito baixa de flúor em sua constituição, assim, não devem ser prejudiciais para a Atividade específica do  $^{18}F^-$  transferido<sup>49</sup>.

A figura 16 mostra o sistema utilizado no processo em estudo para garantir o correto posicionamento do alvo para a hotcell desejada, bem como, os intertravamentos associados:



**Figura 16-Sistema de controle de transferência do  $^{18}\text{F}$ .**  
**FONTE: Autor, (2013).**

Normalmente o tempo de transferência varia de 50s a 120 s devido à vida útil da linha.

Existem relatos de diferentes laboratórios que a transferência através destas linhas tem frequentemente problemas associados com um atraso na entrega da atividade ou no pior caso, não entrega do produto.

Em qualquer tubo pequeno com diâmetro interno de transporte de um líquido com fluxo de gás, existem vários modos possíveis de transporte, dependendo da relação entre o gás, a água e sobre a tensão superficial do líquido em relação às paredes do tubo. Uma vez que a água tem uma tensão superficial muito elevada, podem-se ter problemas com a transferência do líquido, o que resulta numa porcentagem baixa do material transferido no final da linha.

Os possíveis mecanismos de transporte e os nomes dados a eles são mostrados na figura 17:



Figura 17-Possíveis mecanismos de transporte de material.  
FONTE: IAEA, (2012).

Na prática, a água é “quebrada”, como mostrado a seguir, o que mais se assemelha ao modelo de **Plug Flow** de transporte.

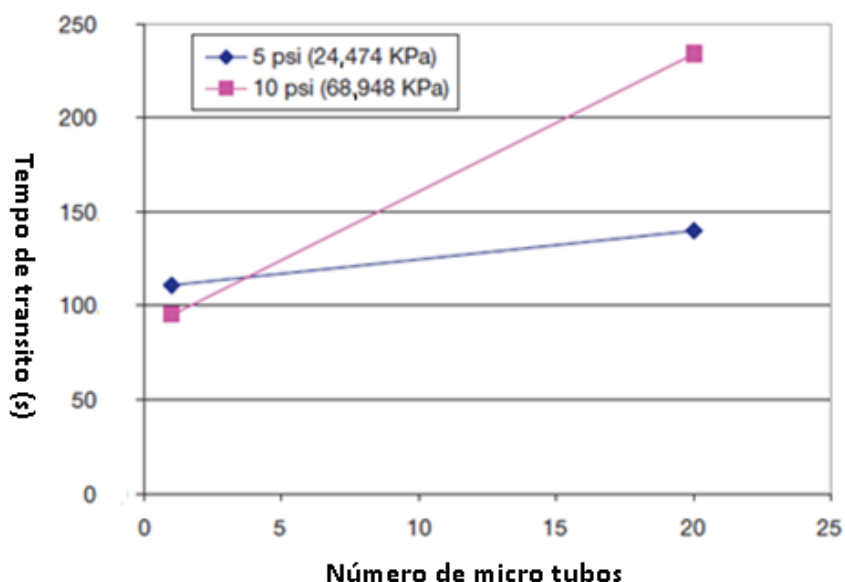


Figura 18-Foto da água transferida quebrada em várias seções dentro do tubo plástico.  
FONTE: IAEA, (2012).

À medida que o líquido se fragmenta em mais seções, cada seção contribui para a tensão da superfície que deve ser superada para empurrar o líquido através do tubo. Se a pressão é aumentada para ultrapassar esta resistência, há uma maior tendência para o líquido se separar, eventualmente, até que todo o líquido fique

sobre os lados do tubo e o gás passe através do centro, diminuindo o rendimento aparente do alvo. Isto é mostrado na FIG 16 como **annular** ou **annular wavy flow**.

A figura 19 mostra essa condição:



**Figura 19-Tempo de transferência através de micro tubos quebrados em diferentes seções e a diferentes pressões do gás de arraste.**  
**FONTE: IAEA, (2012).**

A fim de reduzir a probabilidade de que isso aconteça, é importante manter as linhas limpas, para reduzir a tensão superficial entre a água e a parede do tubo. Isto pode ser feito por lavagem por meio de um solvente orgânico, ou por lavagem com água deionizada pura de tempos a tempos, para remover qualquer resíduo de sal depositado pela solução de carbonato, por exemplo, normalmente utilizado para eluir o  $^{18}\text{F}^-$  do cartucho QMA.

Por isso ao final de cada processo de produção do  $^{18}\text{F}$ -FDG no processo comercial em estudo é realizado a limpeza das linhas com 3 ml de água deionizada e secagem das mesmas por 18 min com Hélio (6.0).

### 3.5.3 Processo de síntese do $^{18}\text{F}$ -FDG

Síntese é um substantivo feminino proveniente da palavra grega *synthesis* que indica uma composição ou arranjo<sup>50</sup>. A síntese orgânica consiste no arranjo de moléculas orgânicas através de processos químicos. Moléculas orgânicas normalmente são muito mais complexas do que moléculas puramente inorgânicas, sendo que a síntese de compostos orgânicos tem se mostrado como um dos mais importantes aspectos da química orgânica.

A síntese de um radiofármaco consiste basicamente na marcação de substâncias (fármacos, drogas ou produtos biológicos) com radioisótopos.

Para um mesmo radioisótopo podemos ter uma série de radiofármacos, como para o  $^{18}\text{F}^-$

$^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{18}\text{F}$ -FMISO,  $^{18}\text{F}$ -FLUORTIMIDINA,  $^{18}\text{F}$ -FCH,  $^{18}\text{F}$ -SFB,  $^{18}\text{F}$ -FALLYPIDE,  $^{18}\text{F}$ -FAZA, etc<sup>51</sup>.

Como já foi visto nesse trabalho, para a síntese de qualquer radiofármaco existem etapas básicas a serem cumpridas:

- Separação do radioisótopo produzido;
- Reação com o precursor escolhido;
- Purificação do produto final;
- Troca de fase e ajuste de tonacidade/ pH.
- Processo de esterilização através de filtração.

O processo que será realizado dentro de cada uma dessas fases é específico para cada radiofármaco que se deseja produzir.

De acordo com a literatura a fluodesoxiglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) é o radiofármaco mais bem sucedido até agora devido as suas inúmeras aplicações em Oncologia, Cardiologia, Neurologia, etc. O avanço na síntese e controle de qualidade de  $^{18}\text{F}$ -FDG, juntamente com a sua aprovação pelo FDA dos EUA e a possibilidade de um

grande retorno financeiro, são provavelmente as principais razões para a crescente demanda do PET clínico ao longo dos últimos 20 anos<sup>52</sup>.

A Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina Nuclear e imagem molecular em conjunto com a Sociedade de Cancerologia, em 2010, publicou uma lista de recomendações sobre a utilização de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET em oncologia, no diagnóstico, estadiamento e detecção de recorrência ou progressão do câncer com mais de 20 procedimentos e recomenda:

*“A  $^{18}\text{F}$ -FDG PET deve ser utilizada como ferramenta adicional aos métodos de imagem convencionais como tomografia computadorizada e ressonância magnética. A  $^{18}\text{F}$ -FDG PET deve ser utilizada no manejo clínico apropriado para o diagnóstico de cânceres do sistema respiratório, cabeça e pescoço, sistema digestivo, mama, melanoma, órgão genitais, tireoide, sistema nervoso central, linfoma e tumor primário oculto.”*<sup>53</sup>

Em 1968, Dr. Josef Pacak, Zdenek Tocik e Miloslav Cerny no Departamento de Química Orgânica, Charles University, na Tchecoslováquia foram os primeiros a descrever a síntese de FDG<sup>3</sup>. Mais tarde, em 1970, Wolf e colaboradores<sup>54</sup>, no Laboratório Nacional de Brookhaven foram os primeiros a descrever a síntese de FDG marcado com  $^{18}\text{F}$  por fluorinação eletrofílica.

A figura 20 mostra o aparato utilizado na síntese<sup>55</sup>:



**Figura 20-Primeiro sintetizador de  $^{18}\text{F}$ -FDG.**  
**FONTE: Radiochemist - J.Fowler, (2013).**



O composto foi administrado em primeiro lugar para dois voluntários humanos normais por Abass Alavi, em Agosto de 1976, na Universidade de Pensilvânia. Imagens cerebrais obtidos com um scanner nuclear normal (não-PET) demonstrou a concentração de  $^{18}\text{F}$ -FDG nesse órgão.

Desde a sua demonstração em uso em seres humanos, começaram a corrida para desenvolvimento de métodos de síntese e equipamentos que pudessem aumentar o rendimento de produção para atender a demanda pela molécula.

A rota de síntese eletrofílica serviu para a produção de  $^{18}\text{F}$ -FDG por mais de 16 anos até surgirem os alvos de  $^{18}\text{O}$  e método de substituição nucleofílica desenvolvido em 1986 por *Hamacher et al*<sup>56</sup>, onde foram introduzidos na prática. O grande avanço proposto *Hamacher* foi o uso do Kryptofix 222<sup>TM</sup> como catalisador. A reação teve um rendimento consistente de mais de 50% e o tempo de reação foi reduzido para 50 min.

Hoje as maiorias dos laboratórios não usam a síntese eletrofílica para a produção de FDG, mas Farmacopeia Europeia ainda menciona esta rota, bem como, precursor e possíveis impurezas.

Desde 1986 as sínteses ocorrem em módulos de síntese automáticos devido a questões de proteção radiológica e rendimento de produção para atendimento da demanda, uma vez que, existem centros dedicados apenas a produção de  $^{18}\text{F}$ -FDG<sup>57</sup>. Vale ressaltar que os módulos são colocados em células blindadas que também se desenvolveram em atendimento as questões de proteção radiológica e boas práticas de fabricação (BPF)<sup>58</sup>.

Em resumo o  $^{18}\text{F}$ -FDG pode ser produzido a partir de dois processos químicos diferentes:

- Substituição eletrofílica;
- Substituição nucleofílica;

A diferença do processo a ser utilizado vem da forma química do íon obtido. No ciclotron o  $^{18}\text{F}$  pode ser obtido de duas formas:

- Flúor eletrofílico  $^{18}\text{F}_2$ : Obtido através da reação  $^{20}\text{Ne} (d,\alpha) ^{18}\text{F}$ .
- Fluoreto nucleofílico  $^{18}\text{F}^-$ : Obtido através da reação  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ .

A rota de síntese utilizada no processo comercial em estudo é a nucleofílica do tipo  $\text{SN}_2$ .

A substituição nucleofílica é uma reação química envolvendo a adição de uma molécula nucleofílica (molécula negativa altamente carregada) para uma molécula com um grupo livre (grupo de elétrons ligado a molécula original através de uma ligação química instável)<sup>50</sup>.

A figura 21 é um esquema geral para uma reação de substituição nucleofílica  $\text{SN}_2$  nucleofílica:

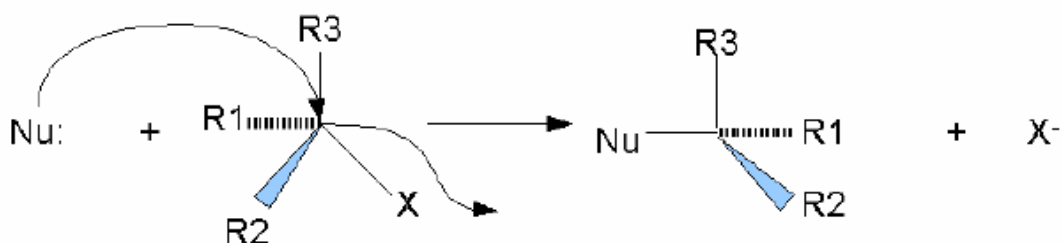


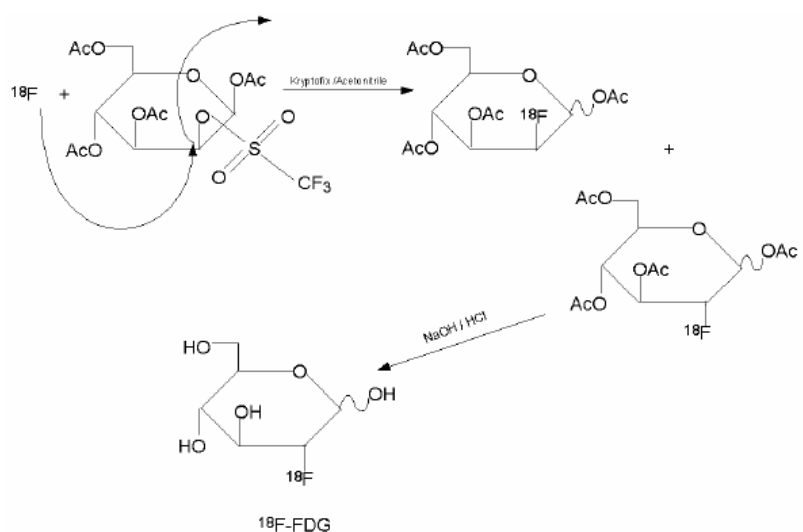
Figura 21- Substituição Nucleofílica do tipo  $\text{SN}_2$ .  
FONTE: Review of  $^{18}\text{F}$ -FDG, (2006).

A molécula nucleofílica tem uma elevada afinidade para os elétrons relativamente deficientes no centro da molécula original criada pelo eletrão que puxa o grupo livre. Como resultado, a molécula nucleofílica forma uma ligação covalente com a molécula progenitora e desloca o grupo livre.

Na síntese de  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{18}\text{F}^-$  é o íon nucleofílico. O precursor é triflato de manose em que as posições 1,3,4,6 carbonos de manose são moléculas protegidas com um grupo acético e é o triflato que deixa o grupo 2- carbono.

Na presença de **Kryptofix 222**<sup>TM</sup> como catalisador e acetonitrila como solvente, o íon  $^{18}\text{F}^-$  aproxima-se do triflato de manose no carbono-2, enquanto o

grupo triflato deixa a molécula de manose protegida para formar  $^{18}\text{F}$ -FDG, como mostra A figura 22:



**Figura 22-Síntese de  $^{18}\text{F}$ -FDG.**  
**FONTE: Review of  $^{18}\text{F}$ -FDG, (2006).**

Hoje no Brasil temos comercialmente os seguintes sintetizadores nucleofílicos:



**Figura 23. Sintetizadores da Ion Bean Applications (IBA), Siemens e General Eletric (GE).**  
**FONTE: Autor, (2012).**

No processo comercial em estudo, para síntese, utiliza-se o sintetizador FASTLab da GE mostrado na figura 24:



**Figura 24. Sintetizador FastLab GE HealthCare.**  
**FONTE: FAST LAB, (2010).**

O procedimento de síntese no FASTLab, até sua finalização, consiste em 15 sub-processos que podem ser agrupados nos seguintes passos<sup>59</sup>:

- Irradiação e transferência: O  $^{18}\text{F}^-$  é produzido no ciclotron e transferido para o FASTLab como visto nos itens 3.5.1 e 3.5.2.
- Separação do radioisótopo: O flúor tem uma alta energia de hidratação, então a água não é um solvente adequado para esta síntese. Solvente aprótico polar tal como acetonitrilo deve ser utilizado numa reação de substituição nucleofílica  $\text{S}_{\text{N}}2$ . Portanto, é necessário isolar o  $^{18}\text{F}^-$  do seu ambiente aquoso. Logo a maneira mais conveniente e utilizada para isolar o  $^{18}\text{F}^-$  é a utilização de uma coluna de QMA (amônio quaternário troca) ou coluna Sep-Pak ânion (Accell Plus QMA Sep-PAK<sup>TM</sup>). O  $^{18}\text{F}^-$  é retirado por meio de uma reação de permuta iônica que permite que a  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  flua através da coluna indo direto para um frasco chamado de *recovery water*. Os íons de  $^{18}\text{F}^-$  são então eluído a partir do cartucho para dentro do vaso de marcação utilizando 0,6 ml de uma solução contendo 6,2 mg de carbonato de potássio, 30 mg de Kryptofix<sup>®</sup> K222, 120 ul de água e 480 ul de acetonitrilo (mistura eluente). Vale ressaltar que Kryptofix<sup>®</sup> K222 é necessário num passo seguinte para realizar a substituição nucleofílica, ou seja, a reação de marcação do precursor de triflato de manose no vaso de reação. Após a eluição é realizada a

evaporação dos solventes até obtermos a secagem total. Durante o processo de secagem, uma pequena quantidade de acetonitrilo (80 µL) é adicionada ao recipiente de reação. A evaporação é levada com aquecimento sob um fluxo de nitrogênio e a vácuo. Esta parte do processo dura aproximadamente 10 min.

- **Reação com o precursor escolhido:** O precursor triflato de manose é adicionado ao resíduo seco. A reação de substituição nucleofílica ocorre a 125 ° C (reação em vaso fechado), no qual o grupo trifluorometano-sulfonato do precursor é substituída por íons de  $^{18}\text{F}^-$ , e os resultados em 2- $^{18}\text{F}$ -fluoro-1,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucose (também chamado FTAG). A reação de marcação é a etapa mais importante da síntese de  $^{18}\text{F}$ -FDG: qualquer vestígio de impureza presente no precursor triflato de manose, no acetonitrilo, na mistura eluente no nitrogênio, no cartucho de permuta aniônica no cassete pode levar a uma queda do rendimento de marcação. Durante o processo de marcação a fase reversa do cartucho (TC18) usado para a hidrólise é enxaguado com 15ml de água. Esta parte do processo dura aproximadamente 02 min.
- **Purificação do produto:** A mistura de reação é misturada com uma seringa de 3 ml de água, e é enviada de volta para o vaso de reação. Esta solução é então diluída com água, em três porções e, em seguida, passada através do cartucho de fase reversa (TC18), que depois é utilizada no passo de hidrólise. Esta operação é efetuada uma segunda vez com a solução remanescente no vaso de reação. O 2 -  $^{18}\text{F}$ -fluoro-1, 3,4,6 -tetra-O-acetil-D-glicose é preso no interior do cartucho. Solventes, íons de  $^{18}\text{F}^-$  que não reagiu  $^{18}\text{F}$  íons e impurezas são lavadas para a garrafa externa de rejeito. Após a captura do precursor marcado no cartucho (TC18), o produto intermediário está pré-purificado. O cartucho contendo o precursor marcado aprisionado é enxaguado duas vezes com 7 ml de água. O composto acetilado (FTAG), que é fixado no cartucho, é convertido para FDG removendo os 4 grupos protetores acéticos. Esta desproteção é realizada através de um processo de hidrólise alcalina. A hidrólise é realizada no interior do cartucho TC18 à

temperatura ambiente através de 2 ml de NaOH 2N. Após a hidrólise, a solução alcalina de FDG é recolhido em 3 ml de água e misturado com a solução de neutralização (1,5 mL de ácido fosfórico). Ao contrário do processo intermediário de marcação, o FDG não é retido no cartucho de fase reversa. A solução de FDG neutralizada, depois de purificada pela passagem através de um cartucho Oasis®, responsável pela retenção dos compostos parcialmente hidrolisados e não polares de subprodutos, em seguida, passa através de um cartucho de alumina, retendo os últimos vestígios de  $^{18}\text{F}^-$  que não reagiram. Esta parte do processo dura aproximadamente 06 min.

- Processo de esterilização: Finalmente a solução final de FDG passa através de um filtro de 0,22  $\mu\text{m}$ . O cassete, os cartuchos e os filtros são lavados com 7 ml de água, a fim de recuperar o FDG residual que permanece nas linhas e para escoar o  $^{18}\text{F}$ -FDG para o frasco final no sistema de fracionamento. Esta parte do processo dura aproximadamente 07 min.

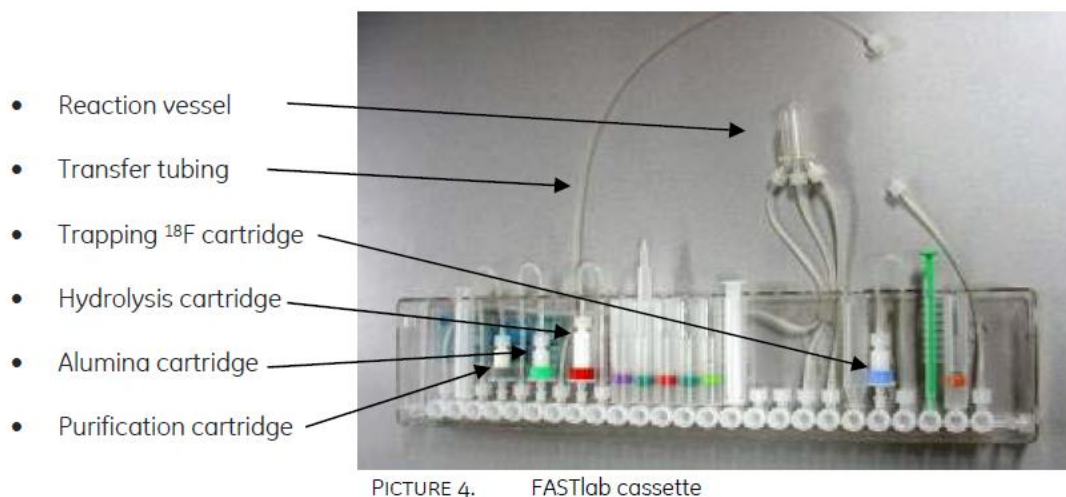
A tabela abaixo mostra as informações gerais sobre o processo de síntese:

Tabela 08: Informações do fabricante sobre condições síntese no FASTLab:

<i>Rendimento</i> <i>Médio (%)</i>	<i>Volume médio final</i> <i>de síntese (ml)</i>	<i>pH típico</i>	<i>Volume de Gás</i> <i>gerado (litros)</i>
80	15	6.0 a 7.0	14

**FONTE: FAST LAB, (2010).**

A figura 25 mostra o cassete do FASTLab utilizado na síntese e seus constituintes:



PICTURE 4. FASTlab cassette

**Figura 25. Cassete FastLab GE HealthCare.**  
**FONTE: FAST LAB, (2010).**

#### 3.5.4 Processo de Fracionamento do $^{18}\text{F}$ -FDG

Nesse ponto do processo de produção é onde ocorre a divisão do radiofármaco produzido. O processo de fracionamento deve ser realizado em câmaras assépticas, em fluxo laminar com condições de ISO 6 ou 7.

O processo de fracionamento e distribuição de doses ocorre nas unidades produtoras de radiofármacos, nas radiofarmácias centralizadas e nas próprias radiofarmácias dentro dos centros de medicina nuclear. O que difere de cada um deles é a atividade manipulada, frequência do fracionamento e a forma com que o mesmo é realizado.

Normalmente nos centros de medicina nuclear o fracionamento é realizado de acordo com a necessidade de cada paciente de modo manual.

Já nas radiofarmácias centralizadas, na maioria dos casos, o fracionamento é realizado no sistema unidose automaticamente.

Já nas unidades produtoras de radiofármacos o fracionamento é realizado automaticamente, apenas em condições especiais é realizado manualmente, levando em consideração os seguintes aspectos:

- Número de clientes;
- Sistema multidoses ou unidoses;
- Tempo de entrega do radiofármaco ao destino; e
- Amostras do lote produzido ao controle de qualidade.

Vale ressaltar que o planejamento da produção do radiofármaco começa no fracionamento. É de extrema importância esse planejamento, pois, isso delimitará a quantidade do radiofármaco mínimo necessário para atendimento da demanda e, acima disso, a quantidade do radioisótopo a ser produzido no ciclotron, pois, existe o limitante da capacidade do acelerador produzir o radioisótopo desejado. Esse planejamento exige o conhecimento de todo o seu processo produtivo e as margens de segurança associados a ele.

O sistema de fracionamento no processo em estudo é todo automatizado, composto por um robô controlado via software que realiza as funções de fracionamento, envase, checagem de rótulos, grimpagem e dispensação. Vale ressaltar que existe uma série de intertravamentos para garantir as condições de boas práticas de fabricação e proteção radiológica. A figura 26 mostra a vista geral da área de produção do  $^{18}\text{F}$ -FDG e no detalhe o sistema de fracionamento utilizado no processo comercial em estudo:





**Figura 26. Área de produção do  $^{18}\text{F}$ -FDG.**  
**FONTE: Autor, (2013).**

### *3.5.5 Controle de Qualidade do $^{18}\text{F}$ -FDG*

De acordo com as Boas práticas de Controle de Qualidade, o controle de qualidade é responsável pelas atividades referentes à amostragem, às especificações e aos ensaios, bem como a organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que garantam que os ensaios sejam executados e que os materiais e os produtos terminados não sejam aprovados até que sua qualidade tenha sido julgada satisfatória.(RDC 17/2010)<sup>60</sup>.

Para todo e qualquer radiofármaco produzido deve ser realizado os testes para garantir a sua qualidade, exceto aqueles de meia vida extremamente curta, cuja alguns testes não são aplicáveis.

Os testes que devem ser aplicados aos radiofármacos são:

- Inspeção Visual;
- Determinação do pH;
- Identidade e pureza radionuclídica;
- Identidade e Pureza radioquímica;
- Atividade específica;

- Presença de solventes residuais;
- Teste de endotoxinas bacterianas;
- Teste de esterilidade;

Os limites específicos a cada radiofármaco, bem como, rotas de produção e alvos estão descritos nas farmacopeias americana (USP), Europeia, etc.

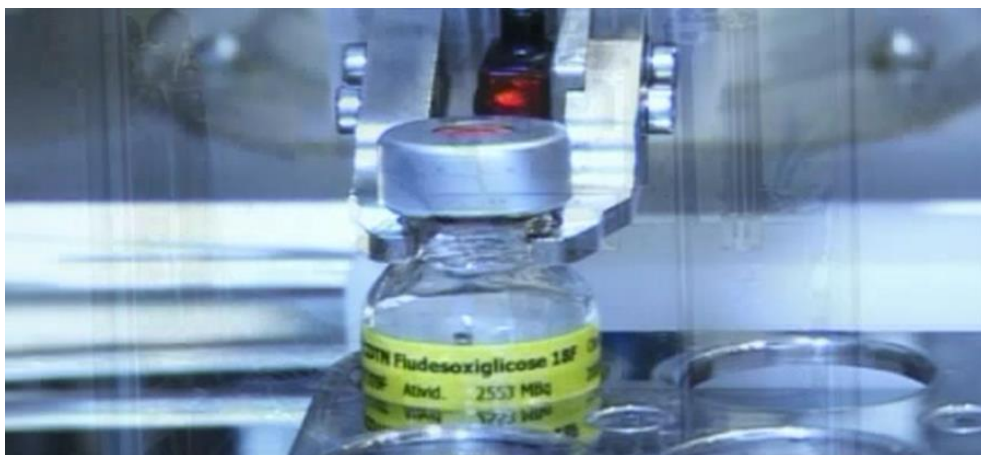
Cabe ressaltar que o controle de qualidade deve ser realizado o mais rápido possível para os radiofármacos PET, pois na maioria dos casos, a meia-vida desses radiofármacos são curtas.

No processo comercial em estudo, o controle de qualidade é realizado concomitantemente ao processo de expedição e transporte do  $^{18}\text{F}$ -FDG. Normalmente o mesmo é realizado em apenas 40 min.

Considera-se satisfatória o lote de  $^{18}\text{F}$ -FDG<sup>61</sup> se:

- Inspeção visual: Verificar a presença de qualquer particulado, pois, o radiofármaco deve ser límpido e na maioria dos casos incolor. Este teste é feito no próprio sistema de fracionamento e em cada frasco dispensado, pois, o fracionador tem em sua rotina a obrigação de levar o frasco para o operador realizar o teste. Vale ressaltar que isso ocorre dentro da célula blindada. Nesse teste considera-se o lote aprovado caso não seja encontrado nenhum particulado.

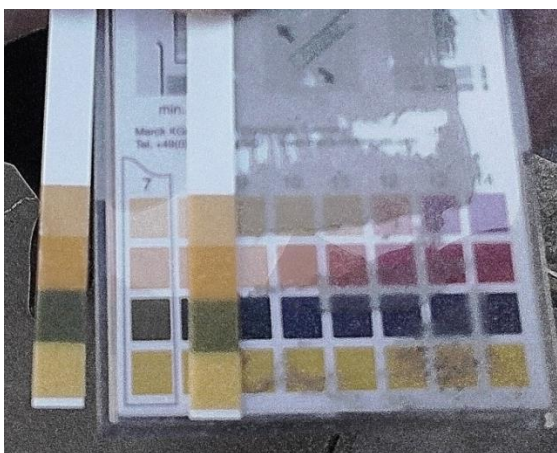
A figura 27 mostra um exemplo do teste:



**Figura 27. Inspeção Visual.**  
**FONTE: Autor, (2013).**

- Determinação de pH: É de extrema importância verificar o pH do produto para garantir que o mesmo esteja dentro dos limites de injeção em seres humanos. O acompanhamento desse teste também mostra a condição de tonacidade das sínteses. Este teste é realizado através de Fita de pH 0-14 da Merck. Nesse teste considera-se o lote aprovado caso o pH esteja entre 4,5 e 7,5.

A figura 28 mostra um exemplo do teste:

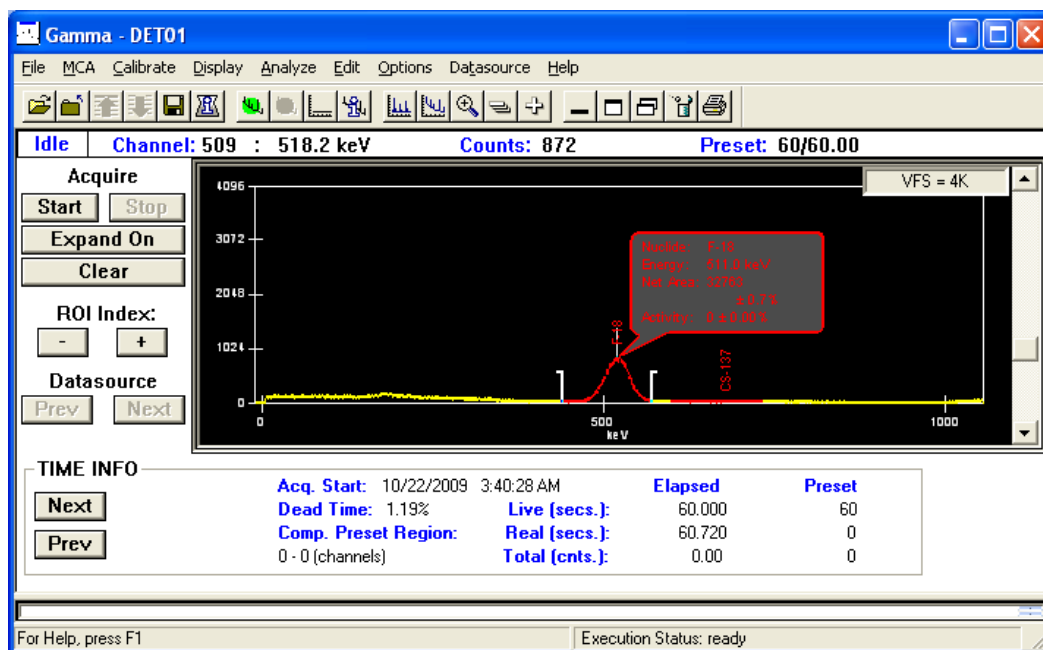


**Figura 28. Determinação de pH.**  
**FONTE: videira, H. S. (2014).**

- Identidade e Pureza radionuclídica: O teste é responsável por verificar-se o radioisótopo produzido foi o de interesse, se foram produzidas impurezas e se estão dentro dos limites aceitáveis. Os testes são realizados no calibrador de

dose e em um espectrômetro. Nesse teste considera-se o lote aprovado se o valor da meia-vida estiver entre 105 - 115 minutos, bem como, fotopico de interesse estiver dentro da região de 511 +/- 10% kev. Nenhum outro fotopico de raios  $\gamma$  deverá estar presente no espectro.

A figura 29 mostra um exemplo do teste:



**Figura 29. Exemplo de análise de Pureza radionuclídica no software da Camberra.**

**FONTE: Autor, (2013).**

- Identidade e Pureza radioquímica: Esse teste é de extrema importância, pois, mostra a porcentagem do radiofármaco em questão na forma química esperada, em relação ao total do radiofármaco produzido. Esse teste é realizado em cromatografia delgada. Nesse teste considera-se o lote aprovado se a área relativa ao pico de FDG na amostra for igual ou maior que 90 % e a porcentagem aceitável entre os RF da amostra e o RF do padrão for de  $\pm 10\%$ .
- Atividade específica: Esse teste mostra a atividade produzida em relação a grandeza extensiva relaciona, ou seja, massa ou volume. Não há um limite em particular, entretanto, acompanhando teremos a constância do processo de síntese.

- Presença de solventes residuais: Como visto, no processo de separação do radioisótopo são utilizados solventes, bem como, em algumas rotas de síntese. Por isso é de extrema importância determinar a presença de solventes residuais e verificar-se os mesmos estão dentro dos limites permitidos. Este teste é realizado a partir da cromatografia gasosa. Nesse teste considera-se o lote aprovado se a diferença percentual entre os tempos de retenção dos analitos presente no padrão e na amostra não devem ser superiores a  $\pm 10\%$ . A resolução entre dois picos qualquer no cromatograma não deve ser inferior a 1. A concentração para o analito acetonitrila presente na amostra deve ser igual ou inferior a 0,04%. A concentração para o analito etanol presente na amostra deve ser igual ou inferior a 0,5%. A concentração para o analito ácido acético presente na amostra deve ser igual ou inferior a 0,357%.
- Teste de endotoxinas bacterianas: Na fabricação de produtos estéreis devem ser tomadas medidas para evitar a contaminação, tanto particulada como microbiana. Por isso é realizado o teste de endotoxinas bacterianas para verificar o nível de pirogênio e endotoxinas no radiofarmaco produzido, pois, o mesmo tendo uma quantidade acima do limite pode trazer a Febre que é uma das possíveis condições adversas dessa preparação farmacêutica. Esse teste é realizado a partir do Lisado de Amebócitos do Limulus (LAL), pois seria impossível a realização desse teste em coelhos dentro de uma unidade produtora de radiofármacos e o método gel clote demora cerca de 1h trazendo a inviabilidade do teste, principalmente devido a meia-vida curta dos radiofármacos PET. Nesse teste considera-se o lote aprovado caso quando a concentração de endotoxinas por mL for menor que 12,5 EU/mL. Este valor é definido pela hipótese de pior caso, onde se assume o volume máximo administrado para um paciente de 14 mL.

A figura 30 mostra o Limulus e o equipamento utilizado no teste:



**Figura 30. Equipamento PTS e Limulus<sup>62</sup>.  
FONTE: Hermes, (2014).**

- **Determinação da integridade da membrana filtrante:** Após o processo de síntese o radiofármaco passa por um filtro de 0,22  $\mu$ m para sua esterilização. Após a produção é realizado o teste de pressão nesse filtro para verificar-se o mesmo não foi rompido no processo de síntese. O resultado desse teste dá o indício que o radiofármaco está estéril. Esse deve ser realizado uma vez que esperar o resultado do teste de esterilidade inviabiliza a produção de qualquer radiofármaco utilizado em Medicina Nuclear. Nesse teste considera-se o lote aprovado se o filtro apresentar-se intacto antes do início do ensaio. No ensaio o filtro deverá romper em pressões superiores a 50 psi ou 3,45 bar.
- **Teste de esterilidade:** O teste é realizado 24 horas após a produção do radiofármaco. Dá amostra separada é retirada uma alíquota e esta é incubada durante 14 dias. Após esse período é verificado o crescimento de microrganismos. Nesse teste considera-se o lote aprovado se constatar a ausência de crescimento de microrganismos em todos os tubos.

Por fim o lote é considerado aprovado e liberado para uso após a constatação da aprovação em cada um dos testes descritos acima, exceto o teste de esterilidade como já foi dito anteriormente<sup>47</sup>.

No processo comercial em estudo, a liberação do lote é realizada através do site da empresa que envia automaticamente uma mensagem para cada um dos clientes com o código de acesso a embalagem onde está o material, liberando o seu uso.

### *3.5.6 Expedição e transporte*

De acordo com a Norma CNEN NE 5.01 “ transporte de materiais radioativos”, qualquer material com atividade específica acima de  $2 \frac{\mu Ci}{kg}$  apresentado a uma expedição é considerado material radioativo. Por sua vez, expedição é definida como sendo qualquer carga de material radioativo apresentado pelo expedidor que é definido como sendo qualquer pessoa física ou jurídica que apresenta uma expedição ao transporte<sup>63</sup>.

Nessa mesma norma também é definido que são de responsabilidade do produtor a expedição e as questões de proteção radiológica que envolve o transporte do radiofármaco.

No processo de expedição existe uma série de etapas a serem cumpridas:

- Embalagem e rotulação;
- Monitoramento de carga e de veículo;
- Documentação e teste de contaminação externa do embalado;

Já o transporte deve ser realizado o mais rápido possível, devido ao decaimento radioativo. Porém devem-se obedecer todas as regulamentações da CNEN, ANVISA, ANAC, ANTT, IAEA, etc.

Existe uma série de requisitos que o transportador deve obedecer e isso varia de acordo com o meio de transporte a ser utilizado. Normalmente para transporte de radiofármacos utilizam-se o meio terrestre e aéreo.

No processo comercial em estudo, são utilizados dois tipos de embalagens do tipo A para o transporte do radiofármaco, bem como o meio terrestre e aéreo para o transporte do  $^{18}\text{F}$ -FDG.

A figura 31 mostra as embalagens utilizadas:



**Figura 31. Embalagens do TIPO A.**  
**FONTE: Autor, (2014).**



## 4 Metodologia

A metodologia deste trabalho foi dividida em diversas partes para atingir três proposições:

- Acompanhamento de instalação e resolução de problemas;
- Determinação da capacidade máxima do processo comercial de produção de  $^{18}\text{F}$ -FDG ; e
- Quantificação de rejeitos radioativos gerados no processo de produção comercial de  $^{18}\text{F}$ -FDG .

Segue abaixo a metodologia de cada uma das partes do trabalho.

### 4.1 Mapeamento do processo de produção do $^{18}\text{F}$ -FDG

Nessa parte do trabalho foi realizado o acompanhamento da instalação, comissionamento e qualificação de alguns equipamentos e sistemas. Foi realizada também a detecção de problemas de instalação e início de processo e proposto soluções para os mesmos.

#### *4.1.1 Proposição de (IQ), (OQ) e (PQ) para a blindagem de água borada construída para o PETtrace 860*

Segundo a literatura<sup>64</sup>, blindagem tem sido definida como “uma entidade física interposta entre a fonte de radiação ionizante e um objeto a ser protegido de tal modo que, o nível de radiação na posição em que se encontra o objeto seja reduzido”.

Os cíclotrons podem ser classificados segundo o Safety Guides nº 107<sup>16</sup> em categoria I e categoria II, ou seja, auto-blindado ou não auto-blindado (bunker). Os cíclotrons auto-blindados são circunscritos por uma blindagem pesada, geralmente

de chumbo e/ou solução aquosa de boro, enquanto que para os cíclotrons do tipo bunker são construídos dentro de salas com paredes de concreto de aproximadamente 1,9 metros de espessura.

O projeto de blindagem ideal dos cíclotrons exige um equilíbrio cuidadoso entre os fatores radiológicos, econômicos e muitas vezes sócio-políticos. Nesse contexto, é necessário não só otimizar o custo da proteção radiológica, mas também os custos associados a saúde resultante da exposição de indivíduos e populações às radiações<sup>65</sup>.

A eficácia das blindagens de cíclotons é fundamental para o funcionamento com segurança da instalação, uma vez que estes produzem grandes atividades de radioisótopos de vida curta numa base comercial, associado a necessidade das indústrias radiofarmacêuticas precisarem validar seus processos produtivos e metodologias analíticas para alcançarem as licenças de BPF e registro do produto (RDC 63 e RDC 64), pressupõe a necessidade de qualificação de todos os equipamentos envolvidos nestas operações. Para isso são avaliados os requisitos de instalação, de operação e de desempenho. Por isso o objetivo desta parte do trabalho foi apresentar uma proposta para a qualificação de instalação (IQ), qualificação de operação (OQ) e qualificação de desempenho (PQ) para a blindagem de solução aquosa de água com boro construída para o acelerador cíclotron do tipo auto-blindado PETtrace 860 de acordo com as normas nacionais aplicáveis e as recomendações na literatura internacional.

Para a proposição dessa metodologia e verificação da eficácia da mesma foram utilizados os seguintes equipamentos e materiais<sup>66</sup>:

- Cíclotron GE PETtrace 860 com energia máxima de prótons de 16,5 MeV, corrente máxima de feixe de 75  $\mu\text{A}$  por feixe e 100  $\mu\text{A}$  em feixe duplo, com capacidade de produzir 10 Ci de  $^{18}\text{F}^-$  em 2 horas de irradiação;
- Tanques para a mistura dos produtos químicos e aquecimento;
- 21 m<sup>3</sup> de água;
- 3500 kg de borato de sódio, Optibor TC, Sweeden;
- 3500 kg de ácido bórico, Optibor TC, Sweeden;
- Materiais de proteção, tais como luvas e máscaras;

- Fita de pH 0-14 da Merck;
- Monitores de taxa de dose: Geiger - Muller. Marca Nuclear Radiation, Modelo Radalert 100;
- Monitor de nêutrons: Ludlum, Modelo 12 - 4.

#### *4.1.1.1 Proposição de qualificação de instalação (IQ) para a blindagem do PETtrace 860*

A qualificação de instalação consiste basicamente na verificação do local de instalação dos equipamentos, a fim de garantir que as instalações atendam aos requisitos recomendados pelo fabricante.

Levando em consideração a definição é sugerido o seguinte roteiro para o IQ da Blindagem do PETtrace 860:

1. O local preparado é adequado para o recebimento da blindagem?
2. As dimensões do local estão de acordo com as recomendações do fabricante?
3. O Piso de epóxi foi preparado de acordo com as especificações do Fabricante?
4. Os tanques que receberam a mistura estão posicionados corretamente?
5. Os tanques de mistura estão funcionando?
6. Existe alguma não conformidade com relação ao projeto?
7. Existe alguma necessidade com relação às especificações do fabricante que não foi atendida?

Atendendo os requisitos acima pode-se dizer que a blindagem pode passar a próxima qualificação.

#### *4.1.1.2 Proposição de qualificação de operação (OQ) para a blindagem do PETtrace 860*

A qualificação de operação consiste na verificação das condições operacionais do equipamento. São verificados principalmente os controles operacionais, comandos de acionamento, funcionalidade de itens acoplados e realizado, caso necessário, a calibração do equipamento.

Levando em consideração a definição é sugerido o seguinte roteiro para o OQ da Blindagem do PETtrace 860:

1. A mistura de água foi preparada adequadamente?
2. A blindagem de chumbo foi colocada nos tanques que necessitavam de blindagem para radiação gama?
3. O preenchimento dos tanques com a mistura foi realizado de maneira adequada?
4. Foi verificado o pH de cada mistura?
5. Todos os tanques estão com o pH neutro?
6. O acabamento da blindagem atende aos requisitos de BPF e proteção Radiológica?
7. Existe alguma anormalidade visualmente perceptível?
8. O posicionamento dos dispositivos de segurança está adequado?
9. A alimentação elétrica está adequada para o funcionamento da blindagem?
10. Todas as rotulações e sinais de aviso foram colocados?
11. Os acionadores e controladores foram identificados?
12. A sinalização e identificação estão em língua nacional?
13. O fechamento e abertura da porta estão adequados?
14. Os alarmes sonoros-visuais estão funcionando?

15. Os sistemas de desligamento em emergência estão em pleno funcionamento?
16. Os sistemas de monitoramento de radiação foram instalados adequadamente?
17. Os controles do sistema de monitoramento de radiação funcionam adequadamente?
18. O material e espessura da blindagem construída para a célula estão adequados de acordo o projeto?
19. Todos os intertravamento foram instalados e testados?
20. Existe alguma não conformidade com relação ao projeto?
21. Existe alguma necessidade com relação às especificações do fabricante que não foi atendida?

Atendendo os requisitos acima pode-se dizer que a blindagem pode passar a próxima qualificação.

#### *4.1.1.3 Proposição de qualificação de desempenho (PQ) para a blindagem do PETtrace 860*

A qualificação de desempenho (PQ) consiste na comprovação de que o equipamento atende perfeitamente ao uso pretendido. Neste caso é feita a verificação do equipamento quanto à exatidão dos resultados. Todos os resultados são confrontados com as recomendações e especificações do fabricante.

Levando em consideração a definição é sugerido o seguinte roteiro para o PQ da Blindagem do PETtrace 860:

1. O material e espessura da blindagem construída para a célula estão adequados para a prática a ser realizada?
2. A blindagem foi aprovada no teste fechamento e abertura de porta?

3. Os sensores de níveis foram testados e aprovados?
4. Os sensores redundantes de final de curso foram testados e aprovados?
5. A blindagem foi aprovada no teste de levantamento radiométrico?
6. A blindagem apresenta pontos de fuga de radiação?
7. Existe alguma não conformidade com relação ao projeto?
8. Existe alguma necessidade com relação às especificações do fabricante que não foi atendida?

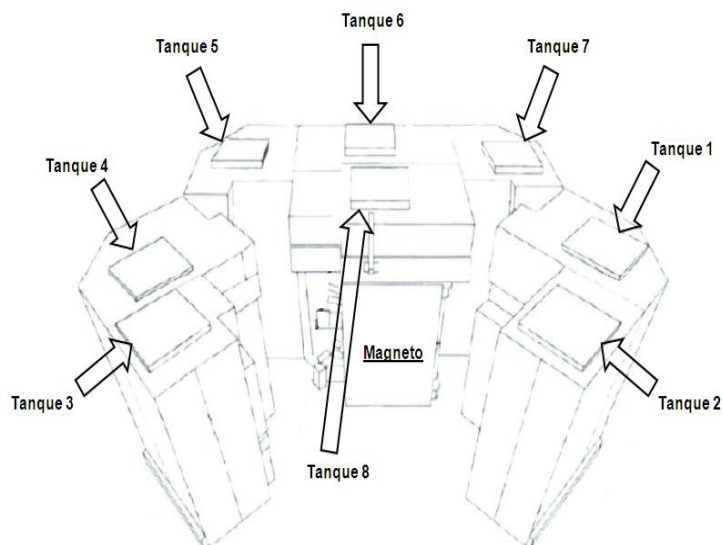
Ao final da qualificação deve-se emitir um relatório geral que contenha todos os relatórios da qualificação de instalação, qualificação de operação e qualificação de desempenho, todos os certificados dos padrões utilizados, além do registros no Logbook de todos os eventos ocorridos no decorrer da qualificação.

Vale ressaltar que todo o processo de qualificação deve ser realizado por especialistas, de preferência treinados pelo fabricante e com padrões rastreáveis, garantindo uma execução de alta qualidade e total rastreabilidade do processo.

Feita a proposição da metodologia de qualificação foi realizada a construção, a avaliação e a qualificação da blindagem de solução aquosa de boro.

#### *4.1.1.4 Preparo, avaliação e qualificação da blindagem do PETtrace 860*

A auto-blindagem do Cíclotron PETtrace é composta por oito tanques conforme mostra a figura 32. Cada tanque foi preenchido com uma mistura de água com 3,5% de boro (descrita posteriormente) e revestidos, em posições específicas, com tijolos e placas de chumbo<sup>67,68</sup>.

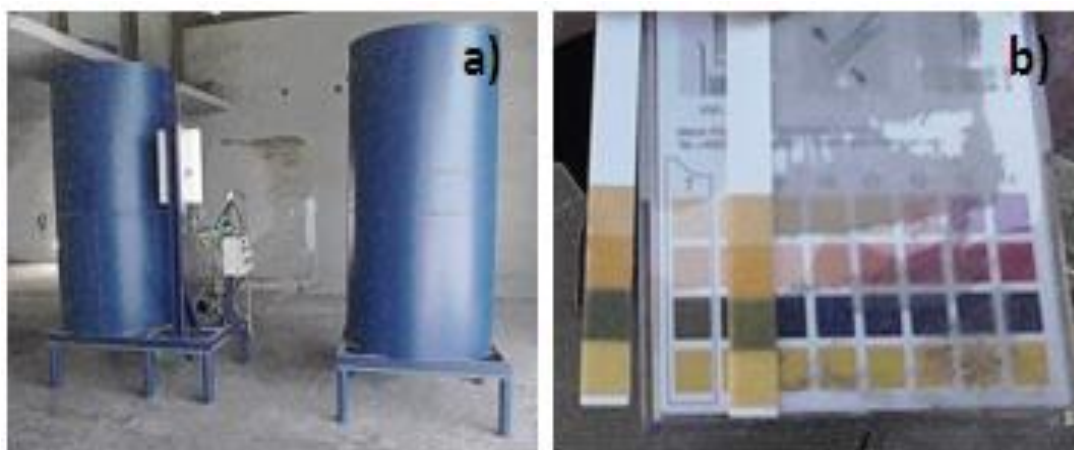


**Figura 32: Representação do Ciclotron e das posições dos tanques da auto-blindagem.**  
**FONTE: Videira, H.S., (2014).**

A primeira etapa do procedimento consistiu-se em realizar as 14 misturas que preencheriam os espaços dentro dos tanques do ciclotron. Cada uma dessas misturas continham 500 kg de produtos químicos (250 kg de borato de sódio + 250 kg de ácido bórico), que foram adicionados em um volume de água de 2 m<sup>3</sup>, aquecidos a 50°C, sendo a solução mantida circulando com o auxílio de uma bomba.

Ao final do preparo de cada mistura, mediu-se o pH da solução para verificar se o mesmo encontrava-se com o pH neutro.

A figura 33 a) mostra os tanques misturadores, enquanto a figura 32 b) mostra os indicadores dos níveis de pH.



**Figura 33: a) Tanques misturadores e b) Indicadores dos níveis de pH.**  
**FONTE: Videira, H.S., (2014).**

A segunda etapa do procedimento consistiu-se em preencher cada um dos tanques. Nos tanques 1, 7 e 8 foram instalados chapas de chumbo enquanto que nos tanques 3, 4 e 5 foram instalados os tijolos de chumbo. Depois de instalados as chapas e os tijolos de chumbo, cada tanque foi preenchido com a mistura de água com 3,5% de boro até 50% do seu volume através de uma bomba de drenagem e foi verificado se havia algum vazamento nos tanques; não tendo sido observado vazamentos, o tanque foi preenchido até 90% do seu volume e por fim até os 100% de seu volume.

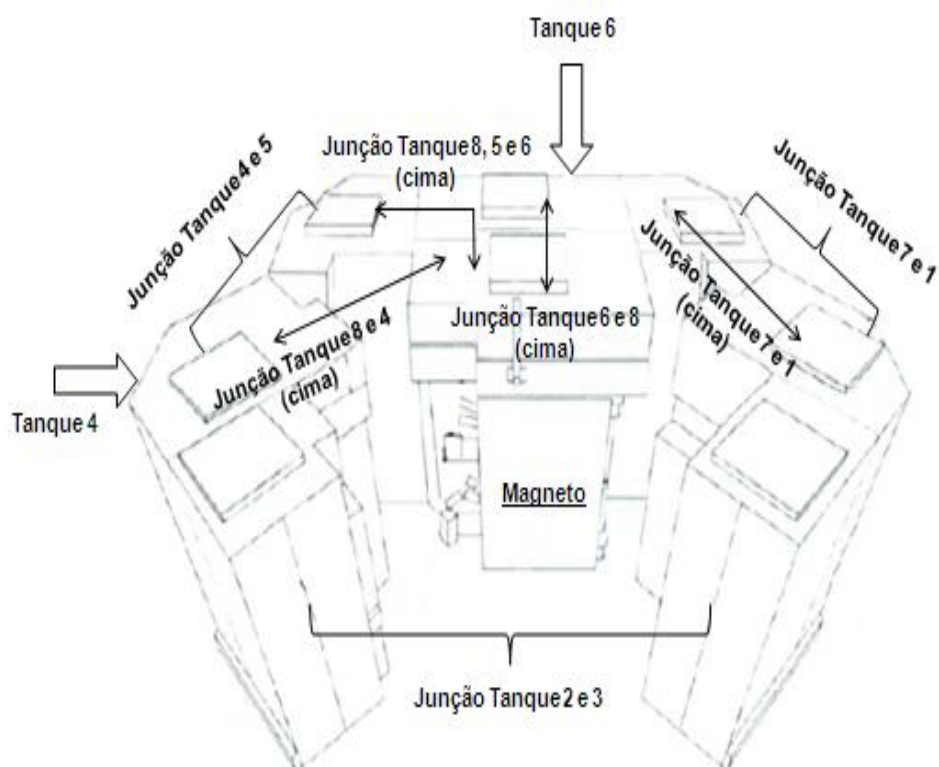
A terceira etapa do procedimento consistiu-se em determinar a dose acumulada dosímetros TLD, como testes de comissionamento do Cíclotron. Os posicionamentos dos dosímetros de área estão descritos na tabela 09 e representados na figura 34.

Tabela 09: Posição dos dosímetros de área no período de comissionamento

<b>Local</b>	<b>Dosímetro Gama</b>	<b>Dosímetro de Nêutron</b>
<b>Junção Tanque 2 e 3</b>	D613008	D613018
<b>Junção Tanque 4 e 5</b>	D613009	D613011
<b>Tanque 6</b>	D613010	D613008
<b>Junção Tanque 7 e 1</b>	D613011	D613009
<b>Labirinto</b>	D613012	D613015
<b>Oficina</b>	D613013	D613016
<b>Junção Tanque 7 e 1 (cima)</b>	D613014	D613010
<b>Junção Tanque 6 e 8 (cima)</b>	D613015	D613014
<b>Junção Tanque 8, 5 e 6 (cima)</b>	D613016	D613017
<b>Junção Tanque 8 e 4 (cima)</b>	D613017	D613006
<b>Tanque 4</b>	D613018	D613013
<b>Sala de Comando</b>	D613019	D613012

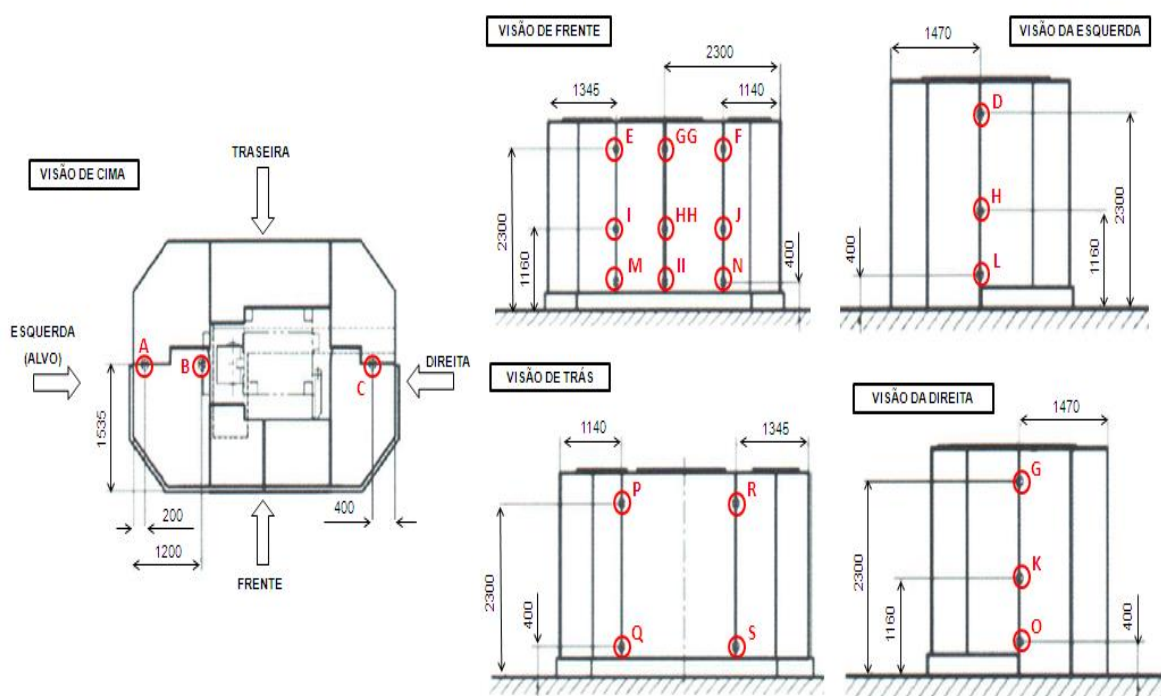
**FONTE: Videira, H.S., (2014).**





**Figura 34: Posicionamento de cada dosímetro de área no período de comissionamento.**  
**FONTE: Videira, H.S., (2014).**

A quarta etapa do procedimento da verificação da blindagem foi o levantamento radiométrico na condição irradiação de corrente a 40  $\mu\text{A}$ , de prótons acelerados contra um alvo de  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  isotopicamente enriquecida a 98% de  $^{18}\text{O}$ , com detector de nêutrons e radiação gama posicionado em diferentes pontos, como mostra a figura 35. O nível de radiação de fundo do local foi determinado para gama e nêutrons como sendo 1  $\mu\text{Sv/h}$  em ambos os casos. A irradiação foi realizada com os alvos nas posições 01 e 04 do cíclotron.



**Figura 35: Levantamento Radiométrico.**  
**FONTE: Videira, H.S., (2014).**

A quinta etapa do procedimento foi o levantamento radiométrico ao redor da instalação, devido ao fenômeno *sky shine*, com os monitores de gama e nêutron, na condição de irradiação simultânea de dois alvos de  $\text{H}_2^{18}\text{O}$ , com corrente de  $50 \mu\text{A}$  de prótons em cada um dos alvos, por um período de 2 horas.

A sexta etapa do processo consistiu na avaliação de todos os sensores de nível dos tanques de água borada e dos sensores de fim de curso de porta.

#### 4.1.2 Proposição de (IQ), (OQ) e (PQ) para o acelerador ciclotron PETtrace 860

Entre o desenvolvimento do ciclotron por Lawrence e sua efetiva em escala e disponibilização para uso médico, passaram aproximadamente 20 anos, tempo necessário para o desenvolvimento da tecnologia correspondente no lado da aplicação como, por exemplo, o próprio tomógrafo PET<sup>69</sup>.

Além disso, foram desenvolvidos novos dispositivos de irradiação e modelos de alvos que permitissem irradiações com correntes de feixe mais elevadas,

minimizando com isto os tempos de irradiação e ao mesmo tempo maximizando os rendimentos finais, ou seja, maiores atividades específicas (AE), buscando tornar a tecnologia economicamente viável e expandir mercados.

Para atingir tais objetivos os cíclotrons devem ser avaliados e determinado a sua capacidade produtiva. Por isso, são avaliados os requisitos de instalação, de operação e de desempenho. O objetivo desta parte do trabalho foi apresentar uma proposta para a qualificação de instalação (IQ), qualificação de operação (OQ) e qualificação de desempenho (PQ) para o acelerador cíclotron do tipo auto-blindado PETtrace 860 de acordo com as normas nacionais aplicáveis e as recomendações na literatura internacional.

Para a proposição dessa metodologia e verificação da eficácia da mesma foram utilizados os seguintes equipamentos e materiais:

- Cíclotron GE PETtrace 860 com energia máxima de prótons de 16,5 MeV, corrente máxima de feixe de 75  $\mu\text{A}$  por feixe e 100  $\mu\text{A}$  em feixe duplo, com capacidade de produzir 10 Ci de  $^{18}\text{F}^-$  em 2 horas de irradiação;
- Porta-alvos de nióbio GEN II;
- Água enriquecida ( $\text{H}_2^{18}\text{O}$  98% de teor  $^{18}\text{O}$ );
- Gás hidrogênio (6.0); e
- Gás hélio (5.0) e gás hélio (6.0).

#### *4.1.2.1 Proposição de qualificação de instalação para o cíclotron PETtrace 860*

A qualificação de instalação consiste basicamente na verificação do local de instalação dos equipamentos, a fim de garantir que as instalações atendam aos requisitos recomendados pelo fabricante.

Levando em consideração a definição é sugerido o seguinte roteiro para o IQ cíclotron PETtrace 860:

1. O local preparado é adequado para o recebimento do equipamento?
2. As dimensões do local estão de acordo com as recomendações do fabricante?

3. O Piso de epóxi foi preparado de acordo com as especificações do Fabricante?
4. A blindagem de solução aquosa de boro foi instalada adequadamente?
5. Os pontos de gases especiais foram preparados/instalados de acordo com as especificações do fabricante?
6. A rede elétrica foi monitorada?
7. A rede elétrica apresenta alguma instabilidade acima do recomendado para o funcionamento da máquina?
8. Existe alguma não conformidade com relação ao projeto?
9. Existe alguma necessidade com relação às especificações do fabricante que não foi atendida?

Atendendo os requisitos acima pode-se dizer que o acelerador pode passar a próxima qualificação.

#### *4.1.2.2 Proposição de qualificação de operação(OQ) para o cíclotron PETtrace 860*

A qualificação de operação consiste na verificação das condições operacionais do equipamento. São verificados principalmente os controles operacionais, comandos de acionamento, funcionalidade de itens acoplados e realizado, caso necessário, a calibração do equipamento.

Levando em consideração a definição é sugerido o seguinte roteiro para o OQ do cíclotron PETtrace 860:

1. O acelerador foi instalado adequadamente?
2. Todos os subsistemas foram instalados e estão funcionando adequadamente?
3. Foi verificado o plano médio de aceleração?
4. O sistema de diagnóstico foi verificado?

5. Foi realizada a rotina de vácuo e anotado todos os parâmetros e tempo de cada fase do processo?
6. Os sensores de vácuo foram calibrados de acordo com as recomendações do fabricante?
7. Foi realizado o teste de enchimento e determinação do volume em cada porta-alvo?
8. Foi realizado o teste de transferência do volume do porta-alvo e anotado os valores obtidos de volume e tempo de transferência?
9. Foram realizados os testes nos módulos de radiofrequência e campo magnético?
10. Foi realizado o teste de capacidade produtiva da fonte de íons?
11. Foi determinada a melhor condição de sintonia do acelerador?
12. Foi realizado o teste de perfil de feixe para cada porta-alvo?
13. Em irradiação por 2 horas com feixe único a corrente no porta-alvo variou no máximo em 5% do valor nominal?
14. Em irradiação por 2 horas com feixe duplo a corrente em cada porta-alvo variou no máximo em 5% do valor nominal?
15. Foi determinada a energia do feixe de prótons extraído do ciclotron?
16. Os sistemas de intertravamento funcionam adequadamente?
17. Existe alguma anormalidade visualmente perceptível?
18. Os sistemas de desligamento em emergência estão em pleno funcionamento?
19. Os sistemas de monitoramento de radiação foram instalados adequadamente?
20. Os controles do sistema de monitoramento de radiação funcionam adequadamente?
21. Existe alguma não conformidade com relação ao projeto?

22. Existe alguma necessidade com relação às especificações do fabricante que não foi atendida?

Atendendo os requisitos acima pode-se dizer que o acelerador pode passar a próxima qualificação.

#### *4.1.2.3 Proposição de qualificação de desempenho (PQ) para o ciclotron PETtrace 860*

A qualificação de desempenho (PQ) consiste na comprovação de que o equipamento atende perfeitamente ao uso pretendido. Neste caso é feita a verificação do equipamento quanto à exatidão dos resultados. Todos os resultados são confrontados com as recomendações e especificações do fabricante.

Levando em consideração a definição é sugerido o seguinte roteiro para o PQ do ciclotron PETtrace 860:

1. Foi determinado o rendimento de produção de cada porta-alvo?
2. Foi determinada a capacidade máxima produtiva em feixe único para cada porta-alvo?
3. Foi determinada a capacidade máxima produtiva em feixe duplo?
4. Existe alguma não conformidade com relação às especificações?
5. Existe alguma necessidade com relação às especificações do fabricante que não foi atendida?

Ao final da qualificação deve-se emitir um relatório geral que contenha todos os relatórios da qualificação de instalação, qualificação de operação e qualificação de desempenho, todos os certificados dos padrões utilizados, além dos registros no Logbook de todos os eventos ocorridos no decorrer da qualificação.

Vale ressaltar que todo o processo de qualificação deve ser realizado por especialistas, de preferência treinados pelo fabricante e com padrões rastreáveis, garantindo uma execução de alta qualidade e total rastreabilidade do processo.

Feita a proposição da metodologia de qualificação foi realizado os testes de avaliação e qualificação da capacidade produtiva do acelerador.

#### *4.1.2.4 Preparo, avaliação e qualificação do cíclotron PETtrace 860*

A maioria dos testes realizados foram feitos de acordo com a recomendação do fabricante no processo de instalação e comissionamento do acelerador. Em particular, pela equipe do processo comercial em estudo, para avaliação do Cíclotron PETtrace 860 da GE foram realizados testes conforme descrito a seguir.

##### *4.1.2.4.1 Verificação da relação do volume de $H_2$ na fonte de íons com a corrente no probe.*

Este teste verifica a melhor relação do fluxo de  $H_2$  com relação a corrente no probe. Variou-se o fluxo de  $H_2$  de 4 ml/min à 10 ml/min e observou-se qual fluxo traria a maior corrente no probe. O teste foi realizado com 50 mA e 100 mA na fonte de íons. O resultado obtido será mostrado posteriormente.

##### *4.1.2.4.2 Verificação da relação da corrente na fonte de íons com a corrente no probe.*

Este teste verifica a capacidade da fonte de íons com relação a corrente no probe. Inicialmente, ajustou-se a corrente a 30 mA na fonte de íons com o probe posicionado na frente da mesma. Em seguida, variou-se corrente até atingir 200 uA. Anotou-se os valores de corrente na probe e tensão na fonte.

#### *4.1.2.4.3 Verificação do volume e reprodutibilidade do LTF*

Este teste verifica o volume real de água colocado pelo sistema de enchimento automático nos alvos. Realizou-se o enchimento do alvo com H<sub>2</sub>O natural e verificou-se o volume. Repetiu-se a etapa por 05 vezes e obteve-se o valor médio. Esse teste foi realizado para os dois alvos.

#### *4.1.2.4.4 Capacidade de irradiação simultânea usando feixe de prótons*

Este teste deve demonstrar a capacidade do sistema em produzir duplo feixe para irradiação simultânea de dois alvos. O valor médio da corrente de feixe é geralmente menor que a nominal ajustada no equipamento em condições normais de operação. O valor medido desta corrente não deve ser menor a 5% do valor nominal ajustado no controle. A corrente de feixe média é calculada pelo sistema e está disponível no relatório produzido após o final da produção.

Os valores ajustados para ambos os alvos durante o teste foram:

- Corrente de feixe: 50  $\mu$ A;
- Tempo de bombardeio: 120 min.

Ao final do teste, o valor medido e o tempo de irradiação, foram registrados e submetidos à aprovação.

#### *4.1.2.4.5 Teste de rendimento de produção*

Este teste demonstrou a capacidade do sistema PETtrace 860 em produzir <sup>18</sup>F irradiando simultaneamente dois alvos. A corrente total aplicada foi de 100  $\mu$ A, distribuída entre os dois alvos preenchidos com água enriquecida.

A irradiação foi realizada durante 120 minutos. Os valores ajustados para este teste foram:

- Corrente total de feixe: 100  $\mu$ A;
- Tempo de bombardeio: 120 min.



Estimou-se produzir ao término da irradiação 10.800 mCi de  $^{18}\text{F}^-$ .

#### 4.1.2.4.6 *Teste do alvo de nióbio*

Este teste demonstrou a capacidade do sistema PETtrace 860 em produzir  $^{18}\text{F}^-$  usando um único alvo de nióbio. O teste descrito abaixo foi realizado para os dois alvos. A corrente total aplicada sobre o alvo foi de 65  $\mu\text{A}$ , água enriquecida foi necessária para a realização do teste.

A irradiação deverá ser realizado durante no mínimo 60 minutos. Os valores ajustados para este teste foram:

- Corrente de feixe: 65  $\mu\text{A}$ ;
- Tempo de bombardeio: 60 min.

Estimou-se produzir ao término da irradiação (4.200 mCi) de  $^{18}\text{F}^-$ .

#### 4.1.2.4.7 *Determinação da Energia do feixe*

A energia do feixe de prótons foi obtida através da irradiação, com 1uA por 4 min, de duas folhas de cobre de 25  $\mu\text{m}$  interpassadas por uma folha de alumínio de 1 mm de espessura. Após a irradiação, mediram-se as atividades das respectivas folhas de cobre e determinou-se o valor da energia do feixe a partir da expressão abaixo<sup>70</sup>:

$$E(\text{MeV}) = 0,7218 * \left(\frac{A_1}{A_2}\right)^2 - 2,8021 * \left(\frac{A_1}{A_2}\right) + 18,380 \quad (18)$$

#### 4.1.3 *Proposição de (IQ), (OQ) e (PQ) para células blindadas utilizadas na produção de Radiofármacos*

A preocupação com a proteção Radiológica e as Boas Práticas de Fabricação (BPF) de radiofármacos, associados com os avanços na tecnologia e o

desenvolvimento de novos radiofármacos para diagnóstico ou terapia, as unidades produtoras no decorrer as últimas décadas, desenvolveram locais específicos para a manipulação dessas preparações farmacêuticas com blindagens e sistemas adequados para evitar riscos de exposição, contaminação e incorporação de material, garantindo assim, a segurança e a qualidade da operação.

Inúmeras versões de células blindadas, sistemas e dispositivos de manipulação à distância foram desenvolvidos e utilizados ao longo dos anos nos principais centros de produção de radioisótopos. A evolução dos diferentes modelos refletiu a crescente ênfase na otimização de proteção e segurança associados a manipulação devido, principalmente, ao estado físico do radioisótopo a ser manipulado.

As células blindadas construídas para a produção de radiofármacos necessitam satisfazer diversas exigências em inúmeras referências descritas na literatura. As condições básicas para uma célula blindada são:

O dimensionamento deve estar de acordo com a prática a ser realizada. Deve levar em consideração o acondicionamento de equipamentos e dispositivos para manipulação, por exemplo, módulos de síntese, módulos de cromatografia líquida, Fornos de aquecimento, autoclaves, bombas peristálticas, dispositivos de nivelamentos de ferramentas para manipulação de alvos sólidos, cortadores, trituradores, dispositivos para abertura de blindagens, sistema pneumático para elevação de doses, etc.

Estanques de acordo com os padrões internacionais, paredes lisas, impermeável, ininterrupta e os cantos curvados para facilitar a descontaminações e as condições de assepsia por boas práticas de fabricação. A espessura da blindagem deve ser calculada em função do tipo, da energia e da atividade do radioisótopo a ser manipulado, para manter as doses recebidas pelos operadores dentro dos limites estipulados pelos órgãos reguladores do país.

Geralmente são feitas de chumbo, aço-carbono comum coberto por uma boa qualidade de aço inoxidável. As operações são realizadas através de uma das faces maiores usando manipuladores e geralmente possui uma porta de acesso que permite o acesso para manutenção e limpeza.

Considerar o acondicionamento de calibradores de dose, recipientes de rejeitos, entre outros dispositivos, sempre que possível, abaixo da área de manipulação da célula, para manter a área livre facilitando a manipulação, levando em consideração um dimensionamento de blindagem para isso.

Considerar intertravamentos que minimizem os riscos de exposição, contaminação e incorporação de materiais.

Por questões de harmonização entre a proteção radiológica e as Boas práticas, as células blindadas devem ser instaladas em salas com pressão ( $+\Delta P$ ) e mantidas dentro das células uma pressão de ( $-\Delta P$ ), sendo a qualidade dos ambientes iguais a ISO 6. A exaustão da células e da sala devem sair no mesmo duto antes dos sistemas de tratamento ou retenção de efluentes radioativos.

As células blindadas devem possuir controle de fluxo de ar próprio, ou seja, fornecido com ar filtrado na entrada e exaurido pelo sistema de exaustão, devendo ter a garantia mínima de 20 ciclos por hora e velocidade média de ingresso nas células quentes maiores que 0,5 m/s.

Garantir as cascatas de pressão adequadas nas áreas adjacentes a produção.

Para auxiliar na consolidação das exigências da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) nas etapas de licenciamentos dessas unidades, bem como, a necessidade das indústrias radiofarmacêuticas precisarem validar seus processos produtivos e metodologias analíticas para alcançarem as licenças de BPF e registro do produto, pressupõe a necessidade de qualificação de todos os equipamentos envolvidos nestas

operações. Para isso são avaliados os requisitos de instalação, de operação e desenvolvimento.

Essa parte do trabalho teve por objetivo apresentar uma proposta para a Qualificação de instalação, Qualificação de Operação e Qualificação de desempenho das células blindadas de acordo com as normas nacionais aplicáveis e as recomendações na literatura internacional.

Para a proposição dessa metodologia e verificação da eficácia da mesma foram utilizados os seguintes equipamentos e materiais:

- Cíclotron GE PETtrace 860 com energia máxima de prótons de 16,5 MeV, corrente máxima de feixe de 75  $\mu\text{A}$  por feixe e 100  $\mu\text{A}$  em feixe duplo, com capacidade de produzir 10 Ci de  $^{18}\text{F}^-$  em 2 horas de irradiação;
- Hotcell do Tipo BBS2 da Comacer;
- Monitor de taxa de dose: Geiger - Muller. Marca Nuclear Radiation, Modelo Radalert 100;
- Fonte Radioativa padrão de  $^{137}\text{Cs}$  de 183  $\mu\text{Ci}$ .

#### *4.1.3.1 Qualificação de instalação (IQ) para células blindadas*

A qualificação de instalação consiste basicamente na verificação do local de instalação dos equipamentos, a fim de garantir que as instalações atendam aos requisitos recomendados pelo fabricante.

Levando em consideração a definição é sugerido o seguinte roteiro para o IQ de células blindadas:

1. O local preparado é adequado para o recebimento do equipamento?
2. As dimensões do local estão de acordo com as recomendações do fabricante?
3. Os pontos de gases especiais foram preparados/instalados de acordo com as especificações do fabricante?

4. Existe alguma não conformidade com relação ao projeto?
5. Existe alguma necessidade com relação às especificações do fabricante que não foi atendida?

Atendendo os requisitos acima pode-se dizer que a célula pode passar a próxima qualificação.

#### *4.1.3.2 Qualificação de operação (OQ) para as células blindadas:*

A qualificação de operação consiste na verificação das condições operacionais do equipamento. São verificados principalmente os controles operacionais, comandos de acionamento, funcionalidade de itens acoplados e realizado, caso necessário, a calibração do equipamento.

Levando em consideração a definição é sugerido o seguinte roteiro para o OQ de células blindadas:

1. A Célula blindada foi instalada adequadamente?
2. O acabamento da célula atende aos requisitos de BPF e proteção Radiológica?
3. Existe alguma anormalidade visualmente perceptível?
4. O posicionamento dos equipamentos e dispositivos está adequado?
5. A alimentação elétrica está adequada para o funcionamento do equipamento?
6. Todas as rotulações e sinais de aviso foram colocados?
7. Os acionadores e controladores foram identificados?
8. A sinalização e identificação estão em língua nacional?
9. O fechamento e abertura da porta estão adequados?
10. Os alarmes visuais estão funcionando?

11. Os sistemas de desligamento em emergência estão em pleno funcionamento?
12. Os sistemas de monitoramento de radiação foram instalados adequadamente?
13. Os controles do sistema de monitoramento de radiação funcionam adequadamente?
14. O sistema de exaustão foi instalado adequadamente?
15. O controle da exaustão funciona adequadamente?
16. O manômetro de pressão interna a célula está adequado e funcionando?
17. O material e espessura da blindagem construída para a célula estão adequados de acordo o projeto?
18. Todos os intertravamento foram instalados e testados?
19. O sistema de filtros foram instalados adequadamente?
20. Existe alguma não conformidade com relação ao projeto?
21. Existe alguma necessidade com relação às especificações do fabricante que não foi atendida?

Atendendo os requisitos acima pode-se dizer que a célula pode passar a próxima qualificação.

#### *4.1.3.3 Qualificação de desempenho (PQ) para as células blindadas:*

A qualificação de desempenho (PQ) consiste na comprovação de que o equipamento atende perfeitamente ao uso pretendido. Neste caso é feita a verificação do equipamento quanto à exatidão dos resultados. Todos os resultados são confrontados com as recomendações e especificações do fabricante.

Levando em consideração a definição é sugerido o seguinte roteiro para o PQ de células blindadas:

1. O material e espessura da blindagem construída para a célula estão adequados para a prática a ser realizada?

2. O intertravamento de exaustão está funcionando?
3. O intertravamento de abertura de porta está funcionando?
4. Caso exista, os dispositivos de manipulação funcionam adequadamente?
5. Os filtros instalados apresentam indícios de rompimento de sua integridade (inspeção visual)?
6. Os filtros apresentam a capacidade de absorção descrita pelo fabricante?

Nessa verificação deve-se considerar o uso de medidores de diferencial de pressão, como por exemplo, micromanômetros. Espera-se obter valores inferiores a especificação do fabricante.

7. A célula blindada foi aprovada no teste de estanqueidade?

Para essa verificação é considerado o uso de termômetros e barômetros calibrados. Colocar os medidores de pressão e temperatura próximas à célula. Medir a temperatura e pressão ambiente durante todo o teste. Posicionar outros dois medidores de temperatura e pressão no centro da célula blindada. Selar e fechar a célula. Após a estabilização da temperatura e pressão, anote os valores e ajuste a pressão de 250 Pa. Certifique que todas as válvulas de saída estejam fechadas. Após a estabilização anote o valor de temperatura e pressão interna a célula em intervalos de 15 min durante 60 min. A avaliação da estanqueidade é realizada através da relação da primeira e última leitura dada pela seguinte expressão:

$$T_f = \frac{60}{t} * \left( \frac{P_n * T_1}{P_1 * T_n} - 1 \right) \quad (19)$$

Onde:

t: tempo de duração do teste (min);

P<sub>1</sub>: A pressão absoluta (Pa) na primeira leitura;

P<sub>n</sub>: A pressão absoluta (Pa) na última leitura;

T<sub>1</sub>: A temperatura na primeira leitura (K);

T<sub>n</sub>: A temperatura na última leitura (K);

$T_f$ : temperatura final (K);

Durante o teste a variação da temperatura interna a célula não deve ser superior a 0,5 °C e a variação da pressão ser superior a 100 Pa. Se possível a variação da temperatura da sala não deve ser superior a 1°C. De acordo com ISO 10648-2 a  $T_f$  deve ser no mínimo  $<2,5 \times 10^{-3}$  de acordo com a classe 2 de caixas de enclausuramento.

8. A célula foi aprovada no teste de fluxo de ar, velocidade de entrada e saída de ar, etc?

Nessa verificação deve ser averiguada a velocidade e uniformidade do fluxo de ar. Considerar o uso de instrumentos de medições de velocidade, como por exemplo, anemômetro, em pontos distintos dentro da área de trabalho da célula. É considerável aceitável o valor mínimo de 0,45 m/s com um desvio de 15%.

9. A célula blindada foi aprovada no teste de classificação da qualidade do ar (contagem de partículas)?

Deve-se considerar o uso de equipamentos específicos ao dimensionamento da célula, como por exemplo, contador de partículas discretas (CPD) para o monitoramento da qualidade do fluxo de ar. Este ensaio visa especificar a concentração de partículas em suspensão no ar com tamanhos de 0,5 µm e 5,0 µm realizando amostragens dentro da célula e avaliando o tamanho e a quantidade de partículas nas amostras coletadas. A classificação da célula é realizada através da especificação da norma ISO 14644-1 considerando o critério ISO 7 como aceitável.

10. A célula blindada foi aprovada no teste de levantamento radiométrico?

Nesse teste considerar para análise o limite aceitável de 5 mSv/ano. Com um fator de ocupação de 0,5 na sala de manipulação e 0,125 na área de manutenção. Os valores máximos esperados, respectivamente são, 4,8 µSv/h e 19,2 µSv/h.

11. A célula blindada apresenta pontos de fuga de radiação?

12. Existe alguma não conformidade com relação ao projeto?



13. Existe alguma necessidade com relação às especificações do fabricante que não foi atendida?

Ao final da qualificação deve-se emitir um relatório geral que contenha todos os relatórios da qualificação de instalação, qualificação de operação e qualificação de desempenho, todos os certificados dos padrões utilizados, além dos registros no Logbook de todos os eventos ocorridos no decorrer da qualificação.

Vale ressaltar que todo o processo de qualificação deve ser realizado por especialistas, de preferência treinados pelo fabricante e com padrões rastreáveis, garantindo uma execução de alta qualidade e total rastreabilidade do processo.

#### *4.1.3.4 Preparo, avaliação e qualificação das células blindadas*

De acordo com as recomendações internacionais e as normas nacionais da CNEN, deve-se verificar a integridade física das blindagens de fontes e outros dispositivos, sinalizações e intertravamentos para garantir que as doses na instalação fiquem tão baixas quanto razoavelmente exequível.

##### *4.1.3.4.1 Avaliação de acabamento, sinalizações e intertravamentos*

Inicialmente verificou-se o acabamento das células blindadas de acordo com as recomendações de proteção radiológica e BPF. Em seguida, verificou-se os sinais de alerta e alarmes visuais.

Logo após, verificou-se o intertravamento colocado na exaustão, ou seja, com a exaustão desligada tentou-se realizar a transferência de material do Cíclotron. A estimativa é que a mesma não ocorresse.

Em seguida, verificou-se o correto fechamento da porta e o seu intertravamento com o sistema de radiação composto por um Geiger interno, ou seja, ajustou-se um limite bem abaixo dos estabelecidos e colocou-se uma fonte

teste de Cs-137 dentro da célula. Em seguida, fechou-se a porta e realizou-se uma tentativa de abertura. O esperado foi que a mesma não abrisse.

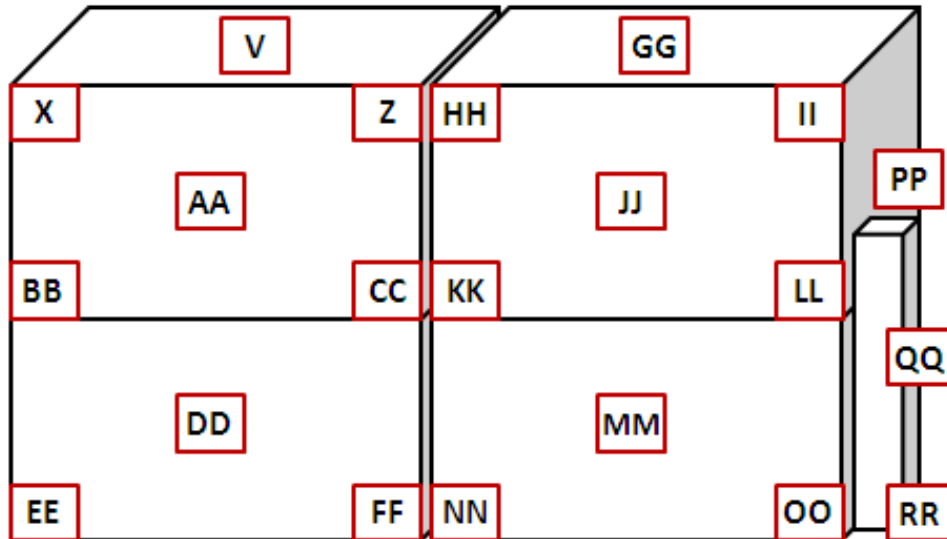
#### 4.1.3.4.2 Levantamento radiométrico

O levantamento radiométrico foi realizado utilizando um medidor de taxa de dose após a transferência do  $^{18}\text{F}^-$  produzido na condição máxima de irradiação, ou seja, irradiação simultânea de dois alvos preenchidos com  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  ( $^{18}\text{O}$  enriquecido a 98%) com 50 uA cada um por duas horas. As figuras 36 e 37 mostram os pontos de monitoramento:



**Figura 36: Levantamento Radiométrico realizado nas células blindadas.**  
**FONTE: Autor, (2013).**

Na parte anterior das células blindadas:



**Figura 37: Levantamento Radiométrico realizado na parte de trás das células blindadas.**  
FONTE: Autor, (2013).

#### *4.1.3.4.3 Classificação e estanqueidade das células blindadas*

O teste de classificação foi realizado por empresa terceirizada que monitorou a contagem de partículas no fluxo laminar para determinar a classificação ISO das células blindadas. Foi realizado também a inspeção visual dos filtros de retenção e o teste de estanqueidade das mesmas. Os resultados serão apresentados posteriormente.

#### *4.1.4 Proposição de (IQ), (OQ) e (PQ) para os módulos de síntese FASTLab.*

Por razões óbvias de proteção radiológica, praticamente todas as instalações de produção  $^{18}\text{F}$ -FDG usam módulos de síntese automatizados para realizar a produção de  $^{18}\text{F}$ -FDG. Em todos os casos, os módulos devem ser colocados dentro de um invólucro de blindagem, a fim de reduzir exposição à radiação. Uma vasta variedade de módulos de síntese estão disponíveis a partir de vários fabricantes

sendo os rendimentos e o tempo de sínteses semelhantes<sup>71</sup>. Por isso, são avaliados os requisitos de instalação, de operação e de desempenho.

O objetivo desta parte do trabalho foi apresentar uma proposta para a qualificação de instalação (IQ), qualificação de operação (OQ) e qualificação de desempenho (PQ) para os módulos de síntese de acordo com as normas nacionais aplicáveis e as recomendações na literatura internacional.

#### *4.1.4.1 Qualificação de instalação (IQ) para o módulo de síntese:*

A Qualificação de Instalação consiste basicamente na verificação do local de instalação dos equipamentos, a fim de garantir que as instalações atendam aos requisitos recomendados pelo fabricante.

Levando em consideração a definição é sugerido o seguinte roteiro para o IQ dos módulos de síntese:

1. O local preparado é adequado para o recebimento do equipamento?
2. As dimensões do local estão de acordo com as recomendações do fabricante?
3. Os pontos de gases especiais foram preparados/instalados de acordo com as especificações do fabricante?
4. Existe alguma não conformidade com relação ao projeto?
5. Existe alguma necessidade com relação às especificações do fabricante que não foi atendida?

Atendendo os requisitos acima pode-se dizer que o módulo pode passar a próxima qualificação.

#### *4.1.4.2 Qualificação de operação (OQ) para os módulos de síntese:*

A qualificação de operação consiste na verificação das condições operacionais do equipamento. São verificados principalmente os controles operacionais, comandos de acionamento, funcionalidade de itens acoplados e realizado, caso necessário, a calibração do equipamento.

Levando em consideração a definição é sugerido o seguinte roteiro para o OQ dos módulos de síntese:

1. O módulo foi instalado adequadamente?
2. Existe alguma anormalidade visualmente perceptível?
3. O posicionamento dos equipamentos e acessórios estão adequados?
4. A alimentação elétrica está adequada para o funcionamento do equipamento?
5. Todas as rotulações e sinais de aviso foram colocados?
6. Os acionadores e controladores foram identificados?
7. A sinalização e identificação estão em língua nacional?
8. Os detectores de atividade foram devidamente calibrados?
9. O software de operação funciona adequadamente?
10. Existe algum problema com os gases de arraste ou com o sistema de vácuo?
11. O software de acompanhamento de síntese funciona adequadamente?
12. O volume gerado no processo de síntese fria está de acordo com a especificação?
13. Existe alguma não conformidade com relação ao projeto?
14. Existe alguma necessidade com relação às especificações do fabricante que não foi atendida?

Atendendo os requisitos acima pode-se dizer que o módulo pode passar a próxima qualificação.

#### *4.1.4.3 Qualificação de desempenho (PQ) para os módulos de síntese:*

A qualificação de desempenho (PQ) consiste na comprovação de que o equipamento atende perfeitamente ao uso pretendido. Neste caso é feita a verificação do equipamento quanto à exatidão dos resultados. Todos os resultados são confrontados com as recomendações e especificações do fabricante.

Levando em consideração a definição é sugerido o seguinte roteiro para o PQ para os módulos de síntese:

1. O módulo funciona adequadamente?
2. Existe algum problema com os passos anteriores ou durante a síntese?
3. O rendimento de síntese e volume obtido está de acordo com as especificações?
4. Existe alguma não conformidade com relação as especificações?
5. Existe alguma necessidade com relação às especificações do fabricante que não foi atendida?

Ao final da qualificação deve-se emitir um relatório geral que contenha todos os relatórios da Qualificação de Instalação, Qualificação de Operação e Qualificação de desempenho, todos os certificados dos padrões utilizados, além dos registros no Logbook de todos os eventos ocorridos no decorrer da Qualificação.

Vale ressaltar que todo o processo de qualificação deve ser realizado por especialistas, de preferência treinados pelo fabricante e com padrões rastreáveis, garantindo uma execução de alta qualidade e total rastreabilidade do processo.

#### 4.1.4.4 Preparo, avaliação e qualificação dos módulos de síntese

Os testes realizados no módulo de síntese do FASTLab foi realizado de acordo com as especificações do fabricante. Foi realizado inicialmente uma inspeção visual e a checagem de todas as conexões e válvulas. Em seguida foi realizada uma “síntese fria”, ou seja, sem a presença de material radioativo apenas com solução salina, para checar o funcionamento do módulo de síntese, a aplicação do software e o volume final de síntese. Em seguida Fez-se o teste de rendimento de síntese na condição máxima de irradiação, ou seja, foram produzidos 10 Ci de  $^{18}\text{F}^-$  no ciclotron para a síntese. A estimativa declarada pelo fabricante é de rendimento de  $80\pm 2\%$  de marcação e volume final de no mínimo 14 ml.

#### 4.1.5 Problemas encontrados e soluções apresentadas

No processo de instalação e comissionamento dos equipamentos citados nesse trabalho, em particular foram encontrados três grandes problemas no Ciclotron PETtrace 860:

##### 1. Instabilidade na Rede Elétrica provocando o erro mostrado na figura 38:

```
2013-02-18 17:49:52.69878 ACS serious fault in magnet system, PSMC main power fault (87)
2013-02-18 17:49:52.758626 ACS serious fault in magnet system, PSMC summary interlock (87)
2013-02-18 17:49:52.860468 ACS serious fault in magnet system, dc overcurrent fault (87)
2013-02-18 17:49:52.915586 ACS serious fault in magnet system, thermal breaker/fuses fault (87)
```

**Figura 38: Erro devido a instabilidade elétrica.**  
**FONTE: Autor, (2013).**

Essa instabilidade provocava o desligamento total do acelerador deixando uma corrente elétrica de retorno de aproximadamente 500 A no módulo gerador.

Foi realizado o monitoramento da rede elétrica durante 24 horas com o equipamento desligado. Em seguida foi realizado o monitoramento da rede elétrica com o equipamento ligado em condições de operação. Após a análise dos dados acionou-se a concessionária da rede elétrica (COPEL) que realizou o monitoramento da rede e aumentou o fornecimento de energia elétrica no trifásico em

aproximadamente 2 a 3% nos horários de pico, ou seja, horário comercial. Os resultados obtidos serão apresentados posteriormente.

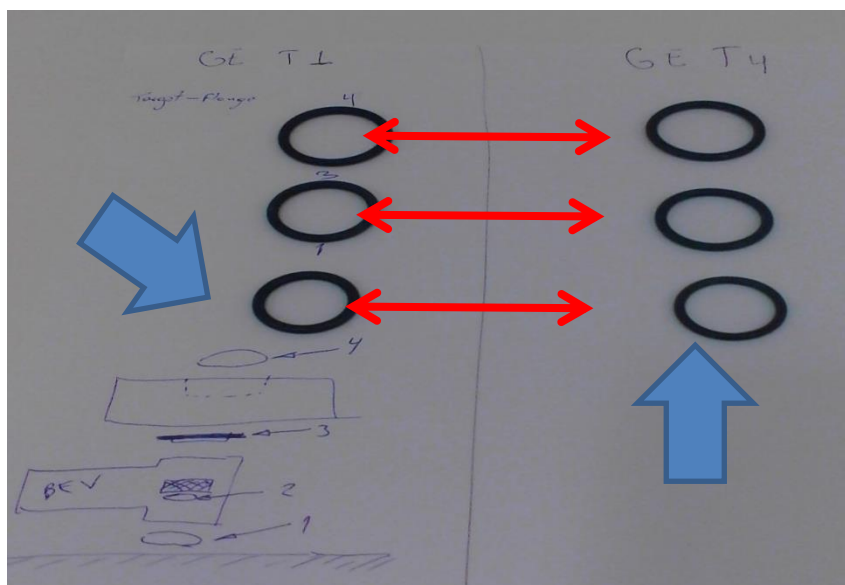
Segue abaixo o segundo problema encontrado:

2. Problema de vácuo provocando o erro mostrado na figura abaixo:

```
2013-02-18 17:38:40.80625 Message from main menu, production is started (31)
2013-02-18 17:39:04.129966 ACS warning in target 4, target already full (87)
2013-02-18 17:41:44.923363 ACS fault in RF system, vacuum fault (87)
2013-02-18 17:41:44.99233 ACS fault in Ion source, vacuum fault (87)
```

**Figura 39: Erro devido ao problema de vácuo.**  
**FONTE: Autor, (2013).**

Para a solução desse problema foi checado todo o sistema de vácuo, ou seja, foram cheçadas todas as conexões do sistema de baixo vácuo e alto vácuo, bem como, o tempo e a capacidade das duas bombas que compõem o sistema. Feito isso foi realizado novamente a calibração dos sensores de baixo e alto vácuo. Por fim foram checados todos as borrachas de vedação (Oring) do sistema de porta-alvos. Constatou-se que a borracha instalada na fábrica entre o porta alvo e a flange de acoplamento estava errada. O diâmetro da mesma, especificado no manual do fabricante, era maior que a instalada. Substituímos a mesma e o problema foi resolvido. A figura 40 mostra os anéis:



**Figura 40: Anéis de Vedação.**  
**FONTE: Autor, (2013).**



Os resultados obtidos como tempo de operação e capacidade das bombas serão apresentados posteriormente.

Segue abaixo o terceiro problema encontrado:

### 3. Baixo rendimento de produção em ambos os alvos:

Foi constatado no teste de rendimento dos alvos de nióbio que o mesmo estava abaixo da especificação. Foram realizados alguns testes para a resolução do problema:

- Teste da curva isocrônica;
- Teste de focalização de feixe;
- Monitoramento do perfil de feixe através da técnica de *paper burn*;
- Teste da capacidade produtiva da fonte de íons;
- Inspeção visual nas folhas de extração;
- Verificação da calibração dos motores dos sistemas de extração e balance;
- Verificação do sistema de diagnóstico;
- Troca da linha de transferência;
- Teste de tempo de transferência e volume transferido; e
- Verificação do plano médio de aceleração.

Todos os testes realizados foram aprovados, exceto a verificação do plano médio de aceleração que mostrou que o dee 02 está fora da especificação declarada pelo fabricante. Foi constatado também o deslocamento dos *silicon baffles* de sua posição original. Estes são responsáveis por atenuar a interação dos feixes, que não tem condição de terminar a sua trajetória, com a cavidade ressonante. Através dessa constatação foi acionado o serviço de manutenção da GE para resolução do problema. Os resultados obtidos serão mostrados posteriormente.

#### 4.1.6 Capacidade máxima do processo de produção de $^{18}\text{F}$ -FDG

Foi realizada uma produção na condição máxima de  $^{18}\text{F}$ -FDG, ou seja, Irradiou-se dois alvos simultaneamente, preenchidos com 2,7 ml de  $^{18}\text{O}$  (98%) com 50uA cada por 02 horas. Em seguida realizou-se o processo de síntese do  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Logo após foi realizado o fracionamento para clientes distantes em 1h do centro produtor. Essa proposição foi realizada apenas para caracterizar a calibração das doses e uma condição hipotética para análise da capacidade de produção. Essa produção foi realizada para verificar a capacidade produtiva por batch de produção. A tabela abaixo mostra a receita idealizada para análise:

Tabela 09: Receita hipotética utilizada no estudo da capacidade produtiva:

Cliente	N doses	Calibração		Fracionamento			Hora Injeção
		[mCi]	[MBq]	[mCi]	[MBq]	[mL]	
Curitiba	6	189	6994	458	16939	2,29	7:20
Curitiba	6	189	6994	458	16939	2,29	7:20
Curitiba	6	189	6994	458	16939	2,29	7:20
Curitiba	6	189	6994	458	16939	2,29	7:20
Curitiba	6	189	6994	458	16939	2,29	7:20
Curitiba	6	189	6994	458	16939	2,29	7:20
Curitiba	6	189	6994	458	16939	2,29	7:20
Curitiba	6	189	6994	458	16939	2,29	7:20
Curitiba	6	189	6994	458	16939	2,29	7:20
Curitiba	6	189	6994	458	16939	2,29	7:20
Curitiba	6	189	6994	458	16939	2,29	7:20
Curitiba	6	189	6994	458	16939	2,29	7:20
Curitiba	3	46	1700	111	4116	0,56	7:20
REFERÊNCIA FUTURA				200	7400	1,00	
CQ-FQ				140	5180	0,70	
CQ-MB				400	14800	2,00	
Total de doses	75	Total atividade	6345	234762	31,7		

<b>SOLICITAÇÃO DE FDG = 6345 mCi</b>	<b>234762 MBq</b>
<b>CONCENTRAÇÃO = 200 mCi/mL</b>	<b>7400 MBq/mL</b>

<b>SOLICITAÇÃO DE F-18 EOB = 9971 mCi</b>	<b>368912 MBq</b>
---	-------------------

FONTE: Autor, (2013).

Os resultados obtidos no processo serão apresentados posteriormente.

#### *4.1.7 Quantidade de rejeitos radioativos gerados no processo de produção de $^{18}\text{F}$ -FDG*

A partir da produção descrita no item 4.1.6 determinou-se a quantidade máxima de rejeitos gerados no processo de produção do  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Os rejeitos foram separados por etapas do processo e sua forma física:

- Rejeitos gasosos gerados na irradiação e síntese;
- Rejeitos líquidos gerados na síntese; e
- Rejeitos sólidos gerados na Síntese.

Os rejeitos sólidos e líquidos foram determinados através da mensuração da atividade radioativa contida nos mesmos. Vale ressaltar que isso foi realizado após 06 horas do término do processo. Os resultados apresentados posteriormente foram corrigidos devido ao decaimento radioativo.

Para a determinação dos rejeitos gasosos gerados no processo foi necessário o estudo prévio da capacidade do sistema de retenção e calibração do sistema de monitoramento da emissão radioativa.

O sistema de retenção e de monitoramento é composto por filtros absolutos, filtros de carvão ativado e detectores a cintilação no final do duto de liberação. É de extrema necessidade determinar a influencia efetiva desses filtros na retenção de efluentes radioativos, bem como, efetuar a calibração do detector cintilador que compõem esse sistema para garantir que a emissão seja sempre abaixo dos limites estabelecidos.

O objetivo dessa parte do trabalho foi avaliar a influencia dos filtros na retenção dos efluentes radioativos, propor uma metodologia adequada para a calibração do detector a cintilador utilizado no controle de emissão de efluentes

gasosos, determinar a quantidade de rejeitos gasosos no processo de produção do  $^{18}\text{F}$ -FDG a partir da metodologia de calibração proposta e o ponto de aplicação do limite para emissão gasosa radioativa.

#### *4.1.7.1 Quantidade de rejeitos radioativos gasosos gerados no processo de produção de $^{18}\text{F}$ -FDG*

Nessa parte do trabalho utilizou-se os seguintes equipamentos e materiais:

- Cíclotron GE PETtrace 860 com energia máxima de prótons de 16,5 MeV, corrente máxima de feixe de 75  $\mu\text{A}$  por feixe e 100  $\mu\text{A}$  em feixe duplo;
- 01 Sistema de Monitoramento Radiológico da Medismarts;
- 01 detector a Cintilação fixo da Rotem Modelo PM-11-M;
- 01 medidor de fluxo de ar da Rotem Modelo 16X;
- Sistema de exaustão com duto de 42cm X 42cm.
- 04 Frascos de 20 ml;
- Seringa de 60 ml;
- Frasco de 200 ml;
- 0,5 ml de ácido sulfúrico, Merck 95% de pureza.
- 48 ml de água deionizada MiliQ.
- Luvas de látex e máscara de gás.
- Calibrador de dose model CR 25 PET.
- Borrachas e selo de vedação.
- 02 Torneira de três vias e agulhas.
- 04 Agulhas; e
- Cronômetro.

Essa parte do trabalho foi dividida em diversas partes que serão mostradas abaixo.

#### *4.1.7.1.1 Estimativa do fator de calibração (Bq/m<sup>3</sup>/cps)*

O fator de calibração foi estimado através da extrapolação de dados da tabela 01 da referência, adquiridos através de simulação em método de Monte Carlo MCNP. Os resultados serão mostrados posteriormente.

#### *4.1.7.1.2 Determinação do rendimento de produção de <sup>13</sup>N no Cíclotron*

Em dois frascos de 20 ml foram colocados 06 ml de <sup>16</sup>O. Os frascos foram lacrados e em seguida colocados no sistema de enchimento automáticos de alvos do Cíclotron<sup>72</sup>. Em seguida cada porta-alvo foi preenchido com 2,7 ml de <sup>16</sup>O.

Conectou-se a linha de transferência do Cíclotron ao calibrador de dose dentro da hotcell de fracionamento de doses, permitindo assim, a leitura do <sup>13</sup>N a ser produzido.

Logo após, o cíclotron foi preparado para uma irradiação de feixe único com 25 µA durante 10 min no porta-alvo 01.

Após a irradiação o <sup>13</sup>N produzido foi transferido a hotcell e medido a sua atividade. Anotou-se o intervalo de tempo entre o fim da irradiação e o momento exato da leitura no calibrador de dose.

Em seguida foi corrigido o valor da atividade obtida e determinado o rendimento de produção de <sup>13</sup>N.

Dado o intervalo de tempo necessário para o decaimento do <sup>13</sup>N produzido no porta-alvo 01, foi realizado todo o procedimento de irradiação, mensuração da atividade produzida e determinação de rendimento para porta-alvo 04 a critério de comparação dos resultados obtidos.

Após esses passos foi adicionado o valor de rendimento obtido a rotina de irradiação do Cíclotron para mensurarmos na irradiação a ser realizada para a

calibração do cintilador a atividade de  $^{13}\text{N}$  a ser produzida, com um fator de conversão para o sistema devido o mesmo estar habilitado para a produção de  $^{18}\text{F}$ .

#### *4.1.7.1.3 Preparo da solução de $\text{H}_2\text{SO}_4$*

No frasco de 200 ml foram colocados 30 ml de  $\text{H}_2\text{O}^{16}$  e 0,5 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (90%). O frasco foi Selado utilizando-se a borracha e selo de vedação.

Em seguida a mistura foi agitada durante 02 min para atingir a homogeneidade. Colocou-se a agulha até o fim do frasco, permitindo que o  $^{16}\text{O}$  a ser irradiado no ciclotron seja dispensado dentro da solução de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  tendo assim um fluxo turbulento no momento da transferência do material irradiado.

A intenção é obter apenas o  $^{13}\text{N}$  que tem uma aderência muito pequena nas superfícies do sistema e tem a melhor chance de ir até ao detector com uma perda mínima a partir do momento que ele seja liberado da seringa e que é detectado pelo o detector a cintilação. O  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ajuda a reduzir a quantidade da parcela de amônia no  $^{13}\text{N}$  que é a responsável pela aderência desse material nos filtros e paredes do duto.

A atividade esperada de  $^{13}\text{N}$  livre é de 10-15% da atividade produzida no Cíclotron.

#### *4.1.7.1.4 Montagem do sistema de recebimento do $^{13}\text{N}$*

Conectou-se uma torneira de três vias na agulha do frasco de 200 ml que contém a solução  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Essa torneira é de extrema importância para não perdermos o material produzido.

Na seringa de 60 ml foi colocada uma torneira de três vias com a finalidade de acondicionar o  $^{13}\text{N}$  adquirido. Verificou-se se a torneira de três vias estava na posição aberta.

Logo após foi posicionado o vidro plumbífero de 50 cm de espessura equivalente entre o aparato experimental e a posição de trabalho a fim de reduzir a taxa de dose no momento da aquisição.

A figura 41 mostra o arranjo experimental utilizado:



**Figura 41: Arranjo experimental utilizado no recebimento de  $^{13}\text{N}$ .  
FONTE: Autor, (2013).**

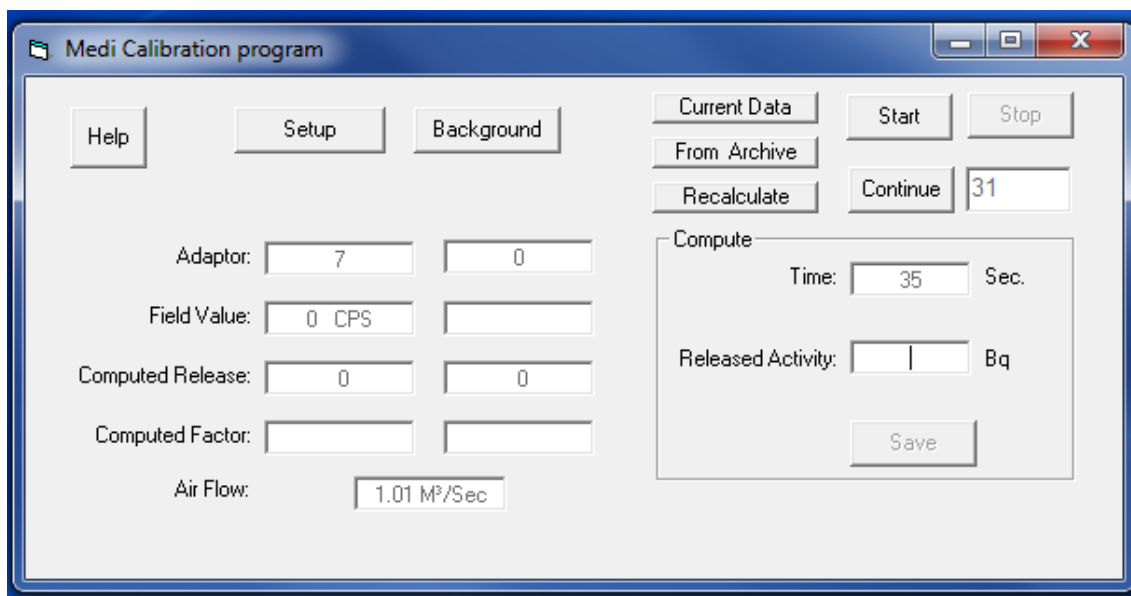
#### *4.1.7.1.5 Preparo do Software da Rotem para aquisição dos dados da liberação do $^{13}\text{N}$ a ser produzido*

No software da Medismarts existe uma rotina chama de MediCal. Nessa rotina foi selecionado o Chanel nº 07 que corresponde ao detector cintilador.

Após a seleção do detector foi realizada a contagem do Background afim do mesmo ser considerado em nossa calibração.

Após o intervalo de 2 min para aquisição do BG foi selecionado a rotina de aquisição de dados para acondicionamento do espectro de emissão radioativa a ser obtido no momento da dispensação da atividade conhecida de  $^{13}\text{N}$ .

A figura 42 mostra a interface de aquisição utilizada:



**Figura 42: Interface de aquisição do sistema medical da Rotem.**  
**FONTE: Autor, (2013).**

#### 4.1.7.1.6 Produção de $^{13}\text{N}$ no cíclotron para a calibração do detector cintilador

Primeiramente preencheu-se o porta-alvo 01 com 2,7 ml de  $^{16}\text{O}$ .

Transferiu-se a quantidade de  $^{16}\text{O}$  para a hotcell onde será recebido o  $^{13}\text{N}$  a ser produzido. Anotou-se o tempo para a chegada da  $^{16}\text{O}$  e termino do volume recebido. O intervalo de tempo obtido foi de 1,5 min. Esse intervalo de tempo será utilizado para diminuir o tempo de exposição, pois, é a metade do tempo nominal utilizado para a transferência em produções de rotina.

Logo após, conectou-se a torneira do frasco na posição aberta na linha de transferência do cíclotron. Verificou-se o posicionamento da agulha para certificar-se a mesma estava submersa na solução  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

Em seguida, preencheu-se o porta-alvo 01 com 2,7 ml de  $^{16}\text{O}$  novamente.



Logo após, o ciclotron foi preparado para uma irradiação de feixe único com 40  $\mu$ A durante 10 min no porta-alvo 01.

#### *4.1.7.1.7 Aquisição do $^{13}\text{N}$ e dispensação no duto de exaustão*

Após a produção do  $^{13}\text{N}$  no ciclotron foi realizada a transferência para a hotcell.

A transferência do material é realizada em plena comunicação do operador do ciclotron e o supervisor de proteção radiológica que esta na posição de aquisição do  $^{13}\text{N}$ .

Feita a irradiação, anotou-se a hora do termino da irradiação (EOB) e comunicou-se a transferência do material. No mesmo instante foi acionado o cronometro.

Após 1,5 min termina-se a transferência. Atrás do vidro plumbífero, ou seja, na posição de trabalho, foram realizados os seguintes passos:

Fechou-se a torneira de três vias do frasco de 200ml e desconectou-se a linha de transferência do ciclotron. Em seguida, conectou-se a seringa de 60 ml com a torneira de três vias na posição aberta e abriu-se a torneira do frasco. Rapidamente, fechou-se a torneira do frasco e da seringa para não ocorrer o rompimento do êmbolo ou a perda do  $^{13}\text{N}$  produzido. Em seguida, mediu-se a atividade de  $^{13}\text{N}$  contida na seringa e anotou-se a hora da medida. Rapidamente a seringa foi levada até a posição de liberação que se encontra no duto da exaustão após os filtros absolutos e carvão ativado. Esse ponto é de extrema importância, pois não teremos a participação de nenhum dos filtros e podemos acreditar que atividade injetada no fluxo da exaustão é realmente conhecida.

A figura 43 mostra o ponto de liberação:



**Figura 43: Pontos de liberação.**  
**FONTE: Autor, (2013).**

Após a liberação do  $^{13}\text{N}$  no duto mediu-se o remanescente na seringa e anotou-se a hora da medida. No final, acondicionou-se a seringa utilizada em um lugar apropriado.

#### *4.1.7.1.8 Processo de calibração do detector cintilador através da rotina Medical*

Após o acondicionamento da seringa no local apropriado e monitoramento adequado para sair da área do experimento, na rotina medical parou-se a aquisição dos dados da emissão.

Com os dados de atividade e hora das medições, corrigiu-se os valores de atividade pelo decaimento para a hora de término da irradiação. Em seguida, determinou-se a atividade realmente injetada na exaustão através da seguinte expressão:

$$A_{\text{injetada corrigida}} = A_{\text{adquirida corrigida}} - A_{\text{remanescente corrigida}} \quad (20)$$

Inseriu-se o valor da atividade injetada na rotina. Em seguida, selecionou-se o pico de emissão no espectro obtido. Feito isso o software integra as partículas emitidas nesse intervalo de tempo e associado ao valor da atividade injetada é obtido o fator de calibração. Obtido o fator, salvou-se a calibração obtida e fechou-se a rotina Medical.

Logo após, abriu-se a rotina de monitoramento do detector cintilador e adicionou-se a ela o fator de concentração obtido.

#### 4.1.7.1.9 Determinação do fator de calibração (Bq/m<sup>3</sup>/cps)

O fator de calibração pode ser estimado através da expressão:

$$K = \frac{A_{injetada}}{cont * \varphi * \Delta A} \quad (21)$$

Onde:

K: fator de calibração (Bq/m<sup>3</sup>).

A<sub>injetada</sub>: Atividade injetada no duto (Bq)

Cont: Contagens obtidas pela integração no intervalo de tempo de aquisição do espectro da eliminação gasosa.

$\varphi$ : Fluxo de ar(m/s).

$\Delta A$ : área do duto da chaminé (m<sup>2</sup>).

Após a eliminação da atividade e aquisição do espectro no processo de calibração, plotou-se o gráfico do nº de contagens & segundo e integrou-se para obter o nº de contagens total no intervalo de tempo de aquisição.

#### 4.1.7.1.10 Determinação da influencia dos filtros absolutos e carvão ativado na emissão do $^{13}\text{N}$

##### 4.1.7.1.10.1 Influencia do filtro de carvão ativado

Repetiu-se todos os passos descritos anteriormente trocando-se o ponto de liberação do  $^{13}\text{N}$  produzido, ou seja, injetou-se a atividade de  $^{13}\text{N}$  conhecida antes do filtro de carvão ativado.

A figura 44 mostra o ponto de liberação:



**Figura 44: Pontos de liberação utilizado no estudo da influencia do filtro especificado.**  
**FONTE: Autor, (2013).**

Em seguida, determinou-se a atividade injetada estimada através da seguinte expressão:

$$A_{injetada\ estimada} = K * cont * \varphi * \Delta A \quad (22)$$

Onde:

K: fator de calibração ( $\text{Bq}/\text{m}^3$ ).

$A_{injetada}$ : Atividade injetada estimada no duto (Bq)

Cont: Contagens obtidas pela integração no intervalo de tempo de aquisição do espectro da eliminação gasosa.

$\varphi$ : Fluxo de ar ( $\text{m}/\text{s}$ ).

$\Delta A$ : área do duto da chaminé ( $\text{m}^2$ ).

Após a determinação da atividade estimada, comparou-se com a atividade injetada e obteve-se o fator de retenção do filtro.

#### *4.1.7.1.10.2 Influencia do conjunto filtro absoluto + filtro de carvão ativado:*

Repetiu-se todos os passos descritos anteriormente trocando-se o ponto de liberação do  $^{13}\text{N}$  produzido, ou seja, injetou-se a atividade de  $^{13}\text{N}$  conhecida antes do filtro absoluto e carvão ativado, ou seja, a liberação foi realizada na própria hotcell de aquisição da amostra e realizou-se todos os cálculos descritos no item anterior para determinação do fator de retenção.

#### *4.1.7.1.10.3 Determinação da atividade máxima gasosa eliminada no processo de produção do $^{18}\text{F}$ -FDG.*

Inicialmente determinou-se o rendimento de produção de  $^{18}\text{F}^-$  de acordo com as recomendações do fabricante.

Em seguida, preencheu-se os dois alvos com 2,7 ml de com  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  (98%). Logo após, irradiamos por 120 min com 50 uA em feixe duplo.

Durante o processo de irradiação foi aberta a rotina do software medismarts para aquisição do espectro de emissão dos efluentes a serem produzidos. Na rotina foi adicionada a possibilidade de monitorarmos o fluxo de ar da exaustão e o fator de concentração radioativa.

Após a irradiação, foi feita a transferência do  $^{18}\text{F}^-$  produzido para a hotcell e realizado o monitoramento através da rotina acompanhando os passos do processo de síntese, fracionamento e nos seguintes tempos após o EOB: 03min, 05 min, 10min, 15min, 20min, 25 min, 30min, 35 min, 40min, 50min e 110 min.

Logo após, comparou-se os valores obtidos com o limite estipulado na norma CNEN-NE.6.05 para o  $^{18}\text{F}$ , ou seja, 7400 Bq/m<sup>3</sup>.

Em seguida determinou-se a porcentagem de  $^{18}\text{F}^-$  emitida com relação a atividade produzida no EOB, por corrente de feixe e por rendimento de síntese.

*4.1.7.1.10.4 Determinação dispersão atmosférica da atividade eliminada no processo de produção do  $^{18}\text{F}$ -FDG.*

Após a determinação da atividade máxima de  $^{18}\text{F}^-$  na forma gasosa eliminada no processo de produção por volume e tempo de processo, determinou-se a dispersão atmosférica ao redor de nossa instalação. Em nossa simulação utilizaremos os dados obtidos no item anterior. A dispersão será calculada para cada parte do processo de produção que venha ultrapassar a priori o limite de emissão permitido, ou seja, transferência dos alvos e síntese.

*4.1.7.1.10.5 Determinação do ponto de aplicação do limite de emissão gasosa e a atividade máxima liberada permitida.*

Após a determinação da atividade máxima de  $^{18}\text{F}^-$  na forma gasosa eliminada no processo de produção por volume e tempo de processo, determinou-se a dispersão atmosférica ao redor de nossa instalação. A partir disso, determinou-se que o ponto de aplicação do limite de emissão gasosa seria a metade da distância entre a fonte emissora e ponto receptor.

Logo após, determinou-se a atividade máxima permitida no processo de eliminação para atingir tal concentração no ponto de aplicação do limite.

Em seguida, calculou-se a concentração radioativa no duto para tal situação. O valor obtido deve ser colocado como limite para fechamento de dumper e contenção do material radioativo dentro da instalação.

Vale ressaltar que todas as recomendações da norma CNEN 6.05. tabela 6 coluna 2, as especificações da publicação Safety Series nº 19 da IAEA na faixa do “Wake zone”, bem como, as especificações do fabricante foram seguidas. Os resultados obtidos nesse estudo de emissão de efluentes gasosos serão mostrados posteriormente.

*4.1.7.1.11 Proposição de um modelo para estudo de emissão de efluentes gasosos radioativos e avaliação de sistemas de exaustão.*

O estudo realizado na seção anterior possibilitou a proposição de um modelo para estudo de emissão de efluentes gasosos radioativos e avaliação de sistemas de exaustão.

O modelo proposto é exclusivo para unidades produtoras de radiofármacos associados a unidades produtoras de radioisótopos compostas por ciclotron.

O modelo abaixo relacionará a quantidade de rejeito gerado nos processos de irradiação e síntese. Ele será baseado em características específicas de produção, baseado na norma CNEN-NN 6.05 e a publicação da IAEA SS nº 19.

O objetivo desse estudo é ser aplicável principalmente a produção de  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  e  $^{18}\text{F}$ . Segue abaixo os passos propostos:

1. Garantir que o sistema de monitoramento dos efluentes esteja calibrado. Caso contrário, efetuar a calibração de acordo com as especificações do fabricante.
2. Garantir que no sistema de alvos no ciclotron esteja setado o rendimento de produção para o radioisótopo desejado. Caso contrário, determinar o rendimento de acordo com as especificações do fabricante.
3. Olhar a carta de produção do fabricante para o radioisótopo desejado. Reduzir em 1/5 a 1/10 o tempo de irradiação.
4. Colocar o sistema de monitoramento para monitorar o processo de irradiação, transferência e processo de síntese.
5. Irradiar de acordo com a técnica obtida no item 3.

6. Ao final do processo de transferência anotar a atividade eliminada. Com o valor obtido pode se determinar o rendimento de produção do rejeito na forma gasosa através da seguinte expressão:

$$R_{rejeito} = \frac{A_{eliminada}}{I * (1 - e^{-\lambda t})} \quad (23)$$

Onde I é a corrente de feixe (uA) e A eliminada (mCi).

7. Obter a atividade máxima do rejeito a ser produzido na capacidade máxima de produção do radioisótopo desejado de acordo com as recomendações do fabricante através da seguinte expressão:

$$A_{rejeito \text{ na irradiação}} = R_{rejeito} * I * (1 - e^{-\lambda t}) \quad (24)$$

Onde I é a corrente de feixe (uA) e A rejeito na irradiação(mCi).

8. Realizar o estudo da cercania ao redor da instalação e determinar a distância exata do ponto receptor da nuvem radioativa emitida na produção do radioisótopo desejado.
9. Aplicar as definições descritas no SS nº 19 de acordo com as características de sua instalação para a simulação da dispersão atmosférica.
10. Aplicar o limite de eliminação gasosa descrito na tabela 6 coluna 2 para o radioisótopo desejado na metade da distância do ponto receptor.
11. Obtenha o valor da concentração radioativa no ponto emissor obtido através dos cálculos da dispersão atmosférica com a aplicação do limite descrita no item 10.
12. Coloque o valor como limitante para o fechamento do dumper.
13. Com os valores do item 11 e com o volume de ar eliminado no processo de irradiação, transferência, síntese e fracionamento, determine a atividade máxima permitida no processo de produção para ser eliminada.



No processo de síntese podem ocorrer determinadas etapas que são específicas para cada radiofármaco. Por isso, sugere-se a aplicação da metodologia abaixo para cada radiofármaco diferente a ser produzido.

14. Utilizando a atividade produzida no item 5 realizar o processo de síntese.
15. Monitorar todo o processo de síntese em conjunto com o sistema de monitoramento de efluentes. Identificar a eliminação, caso ocorra, em cada fase do processo.
16. No final do processo determinar a atividade eliminada no processo de síntese.
17. Determinar a porcentagem da emissão com a atividade no início da síntese:

$$\% = \frac{A_{\text{eliminada na síntese}}}{A_{\text{inicial}}} \quad (25)$$

18. Com a porcentagem pode-se determinar a atividade total eliminada no processo de síntese em capacidade máxima:

$$A_{\text{eliminada na síntese}}(\text{máx}) = \% * A_{\text{total do radioisótopo}}(\text{máx}) \quad (26)$$

19. Determinar a Atividade Total de rejeito na forma gasosa no processo produtivo:

$$A_{\text{total de rejeito}} = A_{\text{eliminada na irradiação}}(\text{máx}) + A_{\text{eliminada na síntese}}(\text{máx}) \quad (27)$$

20. Comparar com o valor obtido no item 13. Determinar através dessa comparação a necessidade de retenção ou a possível eliminação com o sistema de exaustão já em uso.

Para validação do modelo foram monitoradas 09 produções de  $^{18}\text{F}$ -FDG. Os valores serão mostrados posteriormente.

## 5 Resultados

Abaixo serão apresentados os resultados obtidos com relação à metodologia apresentada. Será suprimida a citação fonte nas tabelas e figuras dessa seção, pois, todos os resultados foram obtidos pelo autor deste trabalho.

As tabelas abaixo mostram os resultados obtidos com relação à qualificação da blindagem do PETtrace 860:

Tabela 10: Levantamento radiométrico na posição do alvo 01.

Pontos	Taxa de Dose ( $\mu\text{Sv/h}$ )					
	Gama	Limite Fabricante Gama	1 metro	Nêutron	Limite Fabricante Nêutron	1 metro
A	22	20	0	05	5	0
B	157	170	0	20	20	0
C	07	25	0	01	2	0
D	06	12	10	01	2	0
E	10	15	22	0	2	0
F	17	20	17	0	2	0
G	06	06	06	0	1	0
H	22	25	23	04	6	02
I	18	40	35	0	3	0
J	15	30	15	0	2	0
K	06	12	07	0	1	0
L	52	50	22	04	10	04
M	136	150	50	03	10	01
N	26	30	22	0	2	0
O	05	20	07	0	3	0
P	08	30	10	0	2	0
Q	30	30	20	0	2	0
R	04	12	08	0	1	0
S	50	50	30	0	12	0
GG	20	25	20	0	3	0
HH	39	80	40	0	3	0
II	130	140	50	02	10	0

Os resultados mostrados na tabela acima não atingiram valores acima dos limites estabelecidos pelo fabricante, com exceção, de dois pontos que serão discutidos na análise dos resultados.

Tabela 11: Levantamento radiométrico na posição do alvo 04.

Pontos	Taxa de Dose ( $\mu\text{Sv/h}$ )					
	Gama	Limite Fabricante Gama	1 metro	Nêutron	Limite Fabricante Nêutron	1 metro
<b>A</b>	33	20	20	10	5	10
<b>B</b>	124	170	64	40	20	40
<b>C</b>	07	25	03	0	2	0
<b>D</b>	12	12	08	0	2	0
<b>E</b>	10	15	08	0	2	0
<b>F</b>	29	20	20	0	2	0
<b>G</b>	06	06	05	0	1	0
<b>H</b>	20	25	10	5	6	0
<b>I</b>	19	40	12	0	3	0
<b>J</b>	20	30	20	0	2	0
<b>K</b>	12	12	07	0	1	0
<b>L</b>	23	50	12	3	10	0
<b>M</b>	60	150	25	1	10	0
<b>N</b>	20	30	20	0	2	0
<b>O</b>	10	20	06	0	3	0
<b>P</b>	21	30	18	0	2	0
<b>Q</b>	09	30	07	0	2	0
<b>R</b>	08	12	12	0	1	0
<b>S</b>	09	50	05	0	12	0
<b>GG</b>	45	25	26	0	3	0
<b>HH</b>	74	80	37	0	3	0
<b>II</b>	79	140	46	0	10	0

Os resultados mostrados na tabela acima não atingiram valores acima dos limites estabelecidos pelo fabricante, com exceção, de três pontos que serão discutidos na análise dos resultados.

A tabela 12 fornece os valores obtidos no levantamento radiométrico ao redor da instalação que apresentaram valores diferentes do BG. Já figura 45 fornece a as áreas da instalação monitoradas. As demais localidades da instalação que não aparecem na tabela são devidas à taxa de dose ( $\mu\text{Sv/h}$ ) ser nulas.

Tabela 12: Localidades da instalação onde o levantamento radiométrico apresentaram valores de taxa de dose diferente de zero para gama e nêutrons.

Pontos de Monitoração	Taxa de dose ( $\mu\text{Sv/h}$ )	
	Gama	Nêutron
	1	0
ÁREA TÉCNICA	1	0
	0	1

Na tabela acima não foram obtidos valores significativos acima do **background**.



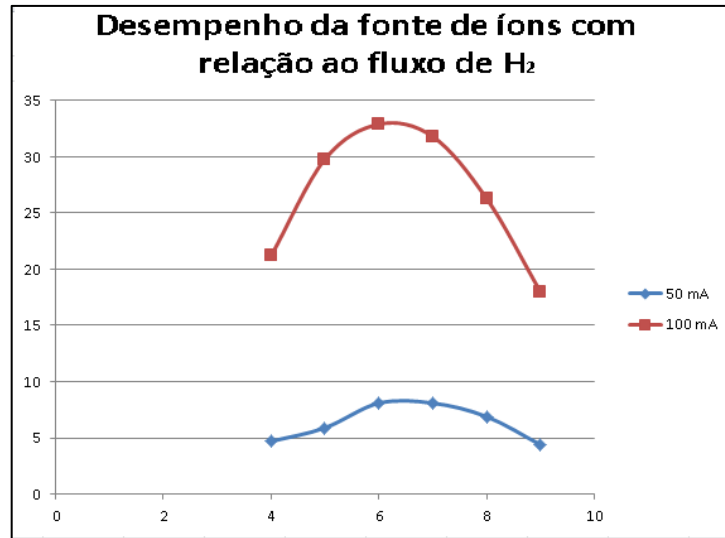
**Figura 45: Pontos do levantamento radiométrico na condição máxima de irradiação.**  
**FONTE: Autor, (2013).**

A tabela abaixo mostra os resultados obtidos do volume de  $H_2$  na fonte de íons com relação a corrente na probe:

Tabela 13: desempenho da fonte de íons com relação ao fluxo de  $H_2$ .

Fonte de íons (mA)	Gás (sscm)	Probe (mA)	Fonte de íons (mA)	Gas (sscm)	Probe (mA)
50	4	4.7	100	4	21.2
	5	5.9		5	29.8
	6	8.1		6	32.9
	7	8.1		7	31.8
	8	6.9		8	26.3
	9	4.4		9	18

O gráfico abaixo mostra a relação do fluxo de  $H_2$  em relação a corrente na probe:



**Figura 46: Desempenho da fonte de íons com relação ao fluxo de H<sub>2</sub>.**

A máxima corrente no alvo foi obtida com um fluxo de 6 ml/min, sendo essa a melhor condição de operação.

A tabela abaixo mostra os resultados obtidos no teste de desempenho da fonte de íons com relação a corrente na probe:

Tabela 14: desempenho da fonte de íons com relação a corrente na probe.

<i>Ion Source (mA)</i>	<i>Probe (uA)</i>
30	4.6
40	7.4
50	10
60	13.2
70	17.5
80	22.8
90	27.5
100	33.4
120	47.5
140	62.7
160	78.1
180	92.5
200	107.3
220	120.8
240	133.7
260	146.4
280	157.6
300	169
350	190.3
380	201.9

O gráfico abaixo mostra a relação da corrente na fonte íons com relação a corrente na probe:

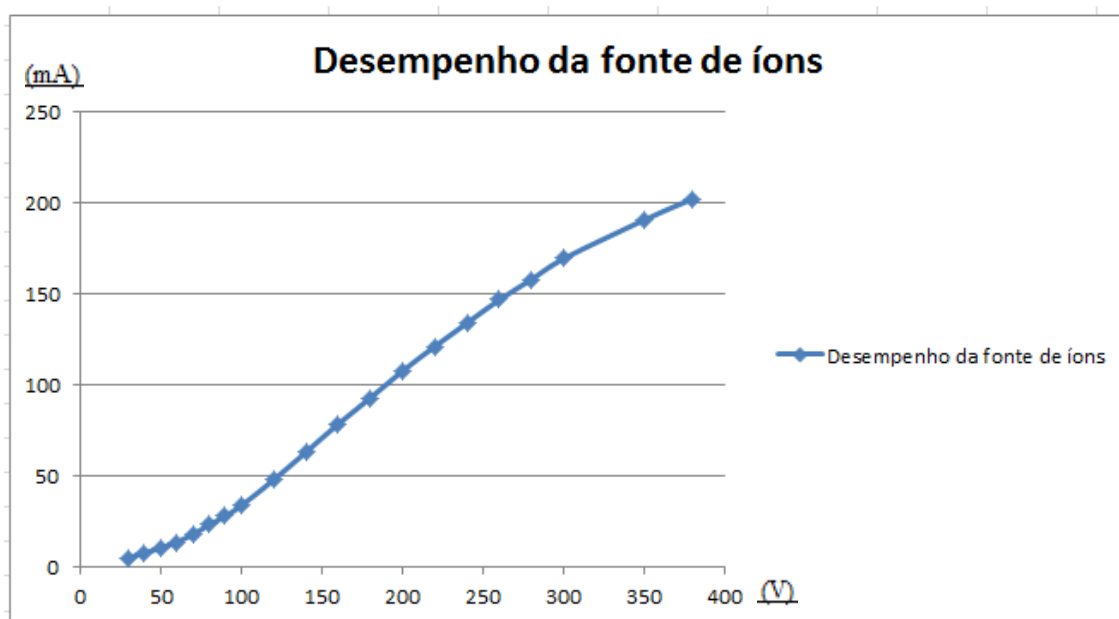


Figura 47: Desempenho da fonte de íons com relação a corrente na probe.

De acordo com os dados obtidos pode-se dizer que a fonte de íons atende as especificações, pois, a mesma atingi 200 uA de corrente com uma tensão inferior a 400V.

A tabela abaixo mostra os valores de volume obtidos no teste de reprodutibilidade do LTF:

Tabela 15: Reprodutibilidade do LTF.

Reprodutibilidade do LTF			
Volume do Alvo 01 (ml)		Volume do Alvo 04 (ml)	
2,65		2,72	
2,71		2,69	
2,69		2,69	
2,70		2,70	
2,68		2,71	
Valor médio (ml)	2,69±0,02	Valor médio (ml)	2,70±0,01

De acordo com os dados obtidos pode-se dizer que o LTF atende as especificações, pois, o mesmo reproduz o volume nominal de 2,7 ml.

O Gráfico abaixo mostra a constância da corrente elétrica no alvo durante o teste de capacidade para feixe de irradiação simultânea usando feixe de prótons:

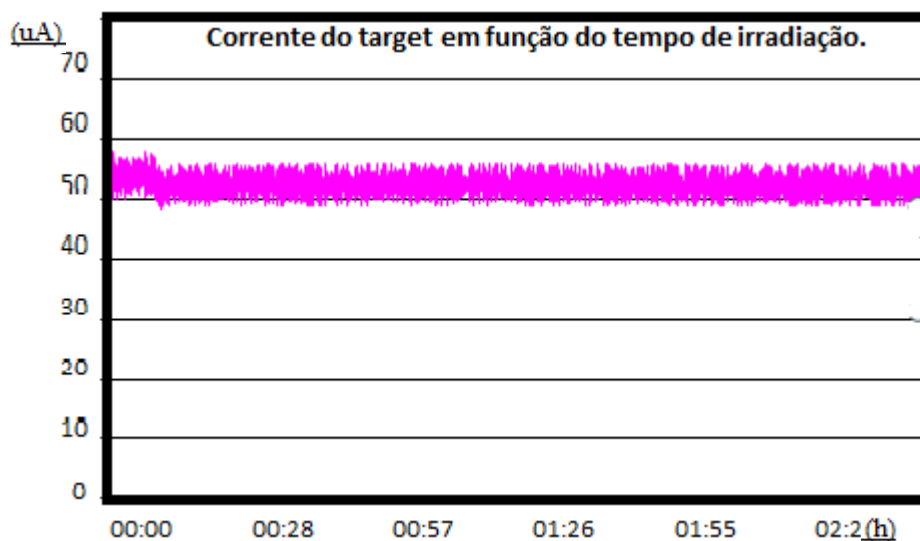


Figura 48: teste de constância da corrente elétrica no alvo um em irradiação simultânea.

A figura abaixo mostra os resultados obtidos na irradiação simultânea descrita acima:

	Start	Finish	Total
Time	14:07:02	16:11:08	2:04:06
Average Target Current	49.1	µA	
Set Target Current	50	µA	
Uptime	98%	%	
Irradiation Time	124.10	min	

	Start	Finish	Total
Time	14:11:37	16:12:48	2:01:11
Average Target Current	49.5	µA	
Set Target Current	50	µA	
Uptime	99%	%	
Irradiation Time	121.18	min	

Figura 49: teste de constância da corrente elétrica no alvo 01 e alvo 04 um em irradiação simultânea.

De acordo com os dados obtidos podemos dizer que a variação máxima obtida foi de 2% o que está dentro da especificação de 5%.

A tabela abaixo mostra os resultados obtidos no teste de irradiação simultânea para a capacidade de produção de  $^{18}\text{F}^-$ :

Tabela 16: Capacidade máxima de produção de  $^{18}\text{F}^-$ .

<i>Irradiação simultânea de 100 uA em 2 horas (<math>^{18}\text{O}98\%</math>)</i>			
Alvo 01		Alvo 04	
Atividade produzida (mCi)	5339	Atividade produzida (mCi)	5343
Rendimento (mCi/uA)	202,4	Rendimento (mCi/uA)	202,5

De acordo com os dados obtidos os alvos apresentaram um rendimento ligeiramente inferior ao especificado pelo fabricante de 207mCi/uA.

A tabela abaixo mostra o resultado do teste de rendimento de produção de  $^{18}\text{F}^-$  para um porta-alvo de nióbio:

Tabela 17: Capacidade de produção de  $^{18}\text{F}^-$  com um único alvo.

<i>Irradiação de 65 uA em 1 hora (<math>^{18}\text{O}98\%</math>)</i>	
Alvo 04	
Atividade produzida (mCi)	4275
Rendimento (mCi/uA)	208,6

De acordo com os dados obtidos o alvo atingiu a especificação mínima do fabricante de 4200mCi .

A tabela abaixo mostra os dados obtidos na determinação da energia do feixe de prótons extraído do ciclotron:

Tabela 18: Determinação da energia do feixe de prótons.

<i>Tempo de medida</i>	<i>Posição da Folha</i>	<i>Atividade (MBq)</i>	<i>Atividade corrigida (MBq)</i>	<i>Taxa</i>
16:15	Background	0,046	-----	-----
16:15	#1	10,57	10,524	1,6537
16:16	#2	6,37	6,364	
Energia do Feixe de prótons (MeV)				16,23

A energia obtida está próxima ao valor nominal de 16,5 MeV. A diferença obtida é aceitável devida as condições de sintonia de máquina, espessura das lâminas de Havar, incerteza do método de medição, etc.

O ciclotron atendeu em 90% os requisitos de qualificação de instalação, operação e desempenho e pode ser considerado apto ao uso, levando em consideração que os erros apontados na qualificação de instalação e desempenho devem ser verificados e solucionados na manutenção preventiva da máquina.



Para as células blindadas analisadas através da metodologia proposta para qualificação nesse trabalho, as mesmas atenderam todos os pontos exceto o item 3 da qualificação de instalação. Constatou-se que o serviço terceirizado de instalações dos gases não levaria a linha de gás até a célula blindada e sim até a válvula de pressão. Consequentemente o fabricante deixa a entrada de gás do lado de fora do seu equipamento, mas não leva até a válvula de pressão. Por isso na qualificação de instalação a equipe da unidade foi a responsável pela conexão do equipamento. A célula avaliada no processo garantiu a qualificação de área seguindo parâmetros de classificação ISO através da realização de ensaios de velocidade e uniformidade de fluxo de ar; de perda de carga dos filtros HEPA, integridade e estanqueidade de filtros HEPA, contagem de partículas e ensaio de ruído e luminosidade atingindo classificação ISO 7.

A tabela abaixo mostra os resultados obtidos na verificação dos filtros, fluxo de ar e classificação da célula:

Tabela 19: resultados obtidos na qualificação da célula.

Qualificação da célula blindada			
Velocidade do fluxo de ar (m/s)	Diferencial de pressão do filtro (Pa)	Classe 2	Classificação
0,47±0,06	171	Tf=1,15*10 <sup>-3</sup>	ISO 7

A tabela abaixo mostra os dados obtidos no levantamento radiométrico realizado nas células blindadas:

Tabela 20: Valores do levantamento radiométrico referente à verificação da eficácia da blindagem das células blindadas.

<i>Pontos de Monitoramento</i>		<i>Taxa de dose (uSv/h)</i>	
A	V	0,5	4,5
B	X	1,9	1,3
C	Z	0,7	1,3
D	AA	5,4	0,5
E	BB	11	1,3
F	CC	0,8	1,2
G	DD	1,0	1,2
H	EE	2,0	1,3
I	FF	1,0	1,3
J	GG	1,0	1,0
K	HH	2,0	2,0
L	II	1,0	1,0
M	JJ	0,2	1,0
N	KK	0,2	1,0
O	LL	0,2	0,6
P	MM	0,2	0,3
Q	NN	0,2	0,7
R	OO	0,3	0,3
S	PP	1,0	1,0
T	QQ	0,3	1,0
U	RR	0,3	1,0
Canaleta de Transferência		1100	

A célula blindada atendeu os requisitos de qualificação de instalação, operação e desempenho e está apto ao uso. Com relação ao levantamento radiométrico realizado, os valores apresentados foram bem inferiores aos limites permitidos pelos órgãos regulatórios. O maior valor obtido no estudo foi na sala de manutenção da radiofarmácia, que é pouco frequentado durante as produções dos radiofármacos, contudo, está dentro do valor esperado de acordo com o fator de ocupação. Portanto, esse estudo mostra que a blindagem construída para as células da instalação em questão estão dentro dos parâmetros estabelecidos pelo fabricante e que em condição máxima de produção, ou seja, 10 Ci de  $^{18}\text{F}^-$  os indivíduos ocupacionalmente expostos (IOEs) que se encontram no entorno das células não terão acréscimo de dose.

As tabelas abaixo mostram os dados obtidos na qualificação dos módulos de síntese:

Tabela 21: Valores obtidos na qualificação dos módulos de síntese denominado FastLab 01.

<i>FastLab 01</i>				
<i>Atividade de entrada (mCi)</i>	<i>Atividade de Saída (mCi)</i>	<i>Volume de síntese de <math>^{18}\text{F}</math> FDG (ml)</i>	<i>Rendimento (%)</i>	<i>Concentração (mCi/ml)</i>
9022	7104	15	79	474

Tabela 22: Valores obtidos na qualificação dos módulos de síntese denominado FastLab 02.

<i>FastLab 02</i>				
<i>Atividade de entrada (mCi)</i>	<i>Atividade de Saída (mCi)</i>	<i>Volume de síntese de <math>^{18}\text{F}</math>-FDG (ml)</i>	<i>Rendimento (%)</i>	<i>Concentração (mCi/ml)</i>
8518	6934	15	81	462

Os dados obtidos na qualificação dos módulos de síntese mostram que os mesmos atingem as especificações do fabricante, com exceção do Fast lab 01 que apresentou uma diferença de -01% no rendimento. Entretanto a mesma pode ser aceita devida a incerteza dos detectores utilizados na mensuração da atividade.

As tabelas abaixo mostram os dados obtidos nas soluções dos problemas apresentados neste trabalho:

Tabela 23: Valores obtidos no monitoramento da rede elétrica durante 24 horas.

<i>Tempo (h)</i>	<i>Tensão de entrada rede (V)</i>	<i>Tensão Fase 1(V)</i>	<i>Tensão Fase 2(V)</i>	<i>Tensão Fase 3(V)</i>	<i>Tensão fase a fase (V)</i>
00:00	374	271	271	271	472
01:00	372	271	269	271	471
02:00	371	271	271	271	472
03:00	374	274	271	271	472
04:00	374	274	271	271	472
05:00	370	269	269	270	465
06:00	365	269	267	267	462
07:00	362	267	266	267	460
08:00	362	267	266	267	460
09:00	361	267	266	267	460
10:00	369	267	267	267	461
11:00	369	269	267	267	462
12:00	370	269	269	270	465
13:00	374	274	271	271	472
14:00	367	269	267	267	462
15:00	367	269	267	267	462
16:00	362	267	266	267	460
17:00	369	269	267	267	462
18:00	369	267	267	267	461
19:00	369	267	267	267	461
20:00	370	269	269	270	465
21:00	370	269	269	270	465
22:00	370	269	269	270	465
23:00	374	274	271	271	472

Tabela 24: Valores obtidos no monitoramento da rede em condições de operação do acelerador.

<i>Tempo (h)</i>	<i>Tempo de irradiação (min)</i>	<i>Tensão de entrada rede (V)</i>	<i>Tensão Fase 1(V)</i>	<i>Tensão Fase 2(V)</i>	<i>Tensão Fase 3(V)</i>	<i>Tensão fase a fase (V)</i>
10:00	0	369	267	267	267	461
10:15	15	361	255	255	255	440
10:30	30	362	255	255	255	440
10:45	45	364	256	256	256	441
11:00	60	361	254	254	255	439
11:15	75	363	255	255	255	440
11:30	90	361	254	254	255	439
11:45	105	366	257	257	257	445
12:00	120	369	267	267	267	463

Tabela 25: Valores obtidos no monitoramento após a alteração da Copel.

<i>Tempo (h)</i>	<i>Tensão de entrada rede (V)</i>	<i>Tensão Fase 1(V)</i>	<i>Tensão Fase 2(V)</i>	<i>Tensão Fase 3(V)</i>	<i>Tensão fase a fase (V)</i>
00:00h	377	276	276	277	475
12:00 h	372	271	270	271	469
23:00 h	375	273	274	274	472
<b>Situação</b>		<b>Problema resolvido</b>			

As tabelas 23, 24 e 25 mostraram os problemas encontrados na rede elétrica. Após o monitoramento apresentado na tabela 23 foi realizado pela mantenedora uma mudança na rede elétrica que garantiu o funcionamento do equipamento resolvendo o problema apresentado.

A tabela abaixo mostra os dados obtidos na solução do problema de vácuo:

Tabela 26: Dados obtidos na resolução do problema de vácuo.

<i>Verificação do sistema de vácuo</i>	<i>Situação</i>
<i>Pirani I</i>	<i>OK</i>
<i>Pirani II</i>	<i>OK</i>
<i>Penning</i>	<i>OK</i>
<i>Bomba difusora</i>	<i>OK</i>
<i>Conexões das bombas</i>	<i>OK</i>
<i>Beam exit Valve 01</i>	<i>OK</i>
<i>Beam exit Valve 04</i>	<i>OK</i>
<i>Flange 01</i>	<i>OK</i>
<i>Flange 04</i>	<i>OK</i>
<i>Tempo para Stand-By</i>	<i>29 min. OK</i>
<i>Tempo para abertura da High Vaccum Valve ( HVV)</i>	<i>11 min. Ok.</i>
<i>Tempo para Vácuo completo</i>	<i>4 h. Ok.</i>
<i>Tempo de conexão Target 01</i>	<i>9 min. Not Ok</i>
<i>Tempo de conexão target 04</i>	<i>9 min. Not Ok.</i>
<b>Medida tomada</b>	<b>Troca das borrachas de vedação dos alvos</b>
<b>Situação</b>	<b>Problema resolvido</b>

Os dados abaixo mostram os dados obtidos na identificação do problema de baixo rendimento:

A figura abaixo mostra o perfil do feixe nos colimadores do cíclotron:

	Min	Average	Max	
Ion Source Current	0	196.9	239	mA
Ion Source Voltage	0	782.7	1415	V
Gas Flow	0	5.9	6	ml/min
Dee 1 Voltage	0	36.4	37.7	kV
Dee 2 Voltage	0	39.8	41.4	kV
Magnet Current	424.1	427.2	499.5	A
Foil Current	0	49.2	58.7	μA
Collimator Lower	0	2.0	5.6	μA
Target Current	0	45.0	53.5	μA
Collimator Upper	0	2.2	4.2	μA
Vacuum Pressure	5.00E-07	1.50E-05	1.70E-05	mbar

	Start	Finish	Total
Time	14:11:37	16:12:48	2:01:11

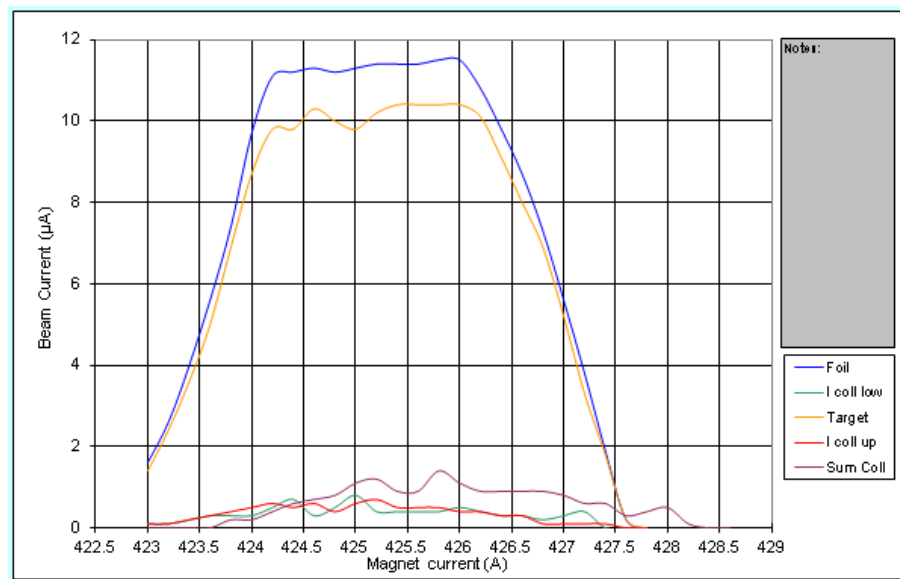
  

Average Target Current	45.0	μA
Set Target Current	37	μA
Uptime	122%	%
Irradiation Time	121.18	min
Half-life	109.74	min
Activity at EOB	0.00	
Saturation Yield	0.00	

Figura 50: Análise das correntes nos colimadores.

Verificado que a corrente nos colimadores estava acima de 10%, limite estabelecido pelo fabricante devido a condições de aquecimento e mudança de resistência dos isoladores do sistema de diagnóstico, fez-se a curva isocrônica para certificar a corrente de operação do magneto.

A figura abaixo mostra a curva isocrônica realizada:



**Figura 51: Curva isocrônica do magneto.**

Verificado que a curva isocrônica mantinha o comportamento adequado, ou seja, de manter constante a corrente de feixe durante uma variação de no mínimo  $\pm 2A$ , pois, essa é a variação da corrente do sistema do magneto durante no mínimo 3 horas de funcionamento e que, era a mesma desde a instalação da máquina, verificou-se uma melhor condição de focalização de feixe. Os resultados são apresentados abaixo:

Tabela 27: Tentativa de sintonia do Cíclotron em 410A.

Tensão no Dee (kV)	Delta dee(kV)	Corrente no target(µA)
37,5	0	0
37,5	0,5	0
37,5	1	0
37,5	1,5	0
37,5	2	0
37,5	2,5	0
37,5	3	0
37,5	3,5	0
Corrente do magneto (A)		410

Tabela 28: Tentativa de sintonia do Cíclotron em 420A.

Tensão no Dee (kV)	Delta dee(kV)	Corrente no target( $\mu$ A)
37,5	0	0
37,5	0,5	0
37,5	1	0
37,5	1,5	0
37,5	2	0
37,5	2,5	0
37,5	3	0
37,5	3,5	0
Corrente do magneto (A)		420

Tabela 29: Tentativa de sintonia do Cíclotron em 425A.

Tensão no Dee (kV)	Delta dee(kV)	Corrente no target( $\mu$ A)
37,5	0	3,0
37,5	0,5	3,7
37,5	1	4,5
37,5	1,5	4,8
37,5	2	5,1
37,5	2,5	5,2
37,5	3	5,4
37,5	3,5	5,5
Corrente do magneto (A)		425

Tabela 30: Tentativa de sintonia do Cíclotron em 426A.

Tensão no Dee (kV)	Delta dee(kV)	Corrente no target( $\mu$ A)
37,5	0	4,2
37,5	0,5	4,8
37,5	1	5,2
37,5	1,5	5,6
37,5	2	5,6
37,5	2,5	5,8
37,5	3	5,9
37,5	3,5	6,0
Corrente do magneto (A)		426



Tabela 31: Tentativa de sintonia do Cíclotron em 430A.

Tensão no Dee (kV)	Delta dee(kV)	Corrente no target( $\mu$ A)
37,5	0	0
37,5	0,5	0
37,5	1	0
37,5	1,5	0
37,5	2	0
37,5	2,5	0
37,5	3	0
37,5	3,5	0
Corrente do magneto (A)		430

Tabela 32: Tentativa de sintonia do Cíclotron em 435A.

Tensão no Dee (kV)	Delta dee(kV)	Corrente no target( $\mu$ A)
37,5	0	0
37,5	0,5	0
37,5	1	0
37,5	1,5	0
37,5	2	0
37,5	2,5	0
37,5	3	0
37,5	3,5	0
Corrente do magneto (A)		435

Tabela 33: Tentativa de sintonia do Cíclotron em 440A.

Tensão no Dee (kV)	Delta dee(kV)	Corrente no target( $\mu$ A)
37,5	0	0
37,5	0,5	0
37,5	1	0
37,5	1,5	0
37,5	2	0
37,5	2,5	0
37,5	3	0
37,5	3,5	0
Corrente do magneto (A)		440

Tabela 34: Tentativa de sintonia do Cíclotron em 442A.

Tensão no Dee (kV)	Delta dee(kV)	Corrente no target( $\mu$ A)
37,5	0	0
37,5	0,5	0
37,5	1	0
37,5	1,5	0
37,5	2	0
37,5	2,5	0
37,5	3	0
37,5	3,5	0
Corrente do magneto (A)		442

Pode-se verificar nas tabelas 27 a 34 que a melhor condição de sintonia foi a encontrada na instalação da máquina, ou seja, de  $37,5 \pm 3,5$  kV e 426A. Esse resultado não nos ajuda na solução do problema, pois, necessitamos de um feixe mais fechado, ou seja, de uma sintonia com maiores correntes de campo magnético.

A figura abaixo mostra o perfil do feixe realizado através da técnica de *paper burn*:



Figura 52: Perfil do feixe nos porta-alvos 01 e 04.

A figura abaixo comprova a condição de feixe aberto obtida por diversas vezes nos resultados acima.

A tabela abaixo mostra a capacidade produtiva da fonte de íons instalada no PETtrace:

Tabela 35: Capacidade da fonte de íons do PETtrace 860 analisado.

<i>Tensão (V)</i>	<i>Corrente na fonte (mA)</i>	<i>Corrente no probe(uA)</i>
1312	30	3,2
1356	40	5,8
1368	50	9,2
1338	60	13,6
1230	80	25,5
1173	90	32,3
1018	120	58,5
938	140	77,0
818	180	116,0
769	200	133,4
676	250	171,7
607	300	198,9
596	310	203,0
514	400	248,8

Como já visto, a fonte de íons mantém a sua capacidade dentro das especificações.

A tabela abaixo mostra os resultados com relação à verificação dos sistemas de extração, balance, diagnóstico e transferência:

Tabela 36: Verificação dos subsistemas que interferem no rendimento de produção do  $^{18}\text{F}$ .

<b>Sistema</b>	<b>Condição de referência</b>	<b>Situação</b>
<b>Extração</b>	Folhas de carbono uniformes	Ok.
<b>Carrossel 01 e 02</b>	0%-100% de movimento.	Ok.
<b>Balance</b>	0%-100% de movimento.	Ok.
<b>Diagnóstico</b>	A resistência de todos os pontos dentro da câmara deve ser de aproximadamente 29,4 kohms e externamente de 20,0 kohms.	Ok.
<b>Linha de transferência</b>	O tempo de transferência inicial deve ser $\leq$ a 60s, o volume transferido de 2,7 ml e o fator de transmissão $>94\%$ .	Ok.

A tabela abaixo mostra os valores obtidos na verificação do plano médio de aceleração:

Tabela 37: Verificação do plano médio de aceleração do PETtrace 860.

Pontos	Referência médio plano para Dee 01	médio plano Dee 01	situação	Pontos	Referência médio plano para Dee 01	médio plano Dee 01	situação
A	30±0,5	29,67	OK	E	58±0,5	57,58	OK
B	58±0,5	57,98	OK	F	30±0,5	28,85	Not Ok
C	30±0,5	30,30	OK	G	58±0,5	57,10	Not Ok
D	30±0,5	30,30	OK	H	58±0,5	57,18	Not Ok

A tabela acima mostra um desalinhamento nos dês do PETtrace analisado. Com informações do fabricante e análise apresentada nos resultados anteriores, pode-se assumir que essa é a causa do baixo rendimento do acelerador em questão.

A tabela abaixo mostra os valores obtidos na capacidade máxima do processo de produção de  $^{18}\text{F}$ -FDG no processo comercial em estudo:

Tabela 38: Valores teóricos e reais da capacidade máxima produtiva.

Simulação					
Dose referência	Número teórico de clientes a 1h do centro produtor	Total de atividade máxima no ciclotron	rendimento	Total de atividade teórica no final de síntese	Total de doses
10 mCi	13	9971 mCi	70%	6345 mCi	75
Produção Realizada					
Dose realizada	Número de clientes fracionados	Total de atividade máxima no ciclotron	rendimento	Total de atividade no final de síntese	Total de doses
10 mCi	14	9522 mCi	79%	7104 mCi	83

A tabela acima mostra que a capacidade produtiva está ligeiramente superior a capacidade produtiva simulada de acordo com dados do fabricante para os equipamentos e insumos utilizados.

As tabelas a seguir mostram os valores de atividade que permaneceram no cassete após o processo de síntese e o rejeito líquido gerado. Essa atividade foi determinada através da separação dos componentes do cassete e determinando-se a atividade de cada um no calibrador de dose do controle de qualidade. Esse estudo foi realizado 6 horas após o término da síntese:

Tabela 39. Atividade remanescente no cassete do FastLab após o processo de síntese do FDG.

<b>Produção</b>	<b>Atividade Inicial (mCi)</b>	<b>Atividade de FDG no fracionador (mCi)</b>	<b>Rendimento da Síntese (%)</b>	<b>Atividade remanescente (mCi)</b>	<b>Percentual da atividade remanescente (%)</b>
1	391,46	242,13	61,9	18,52	4,7
2	401,5	348,3	86,7	18,85	4,7
3	239,11	207,52	86,7	9,85	4,1
<b>Valor médio em capacidade máxima</b>			<b>450 mCi</b>		<b>4,5%</b>

Tabela 40. Atividade no rejeito líquido após o processo de síntese do FDG.

<b>Produção</b>	<b>Atividade Inicial (mCi)</b>	<b>Atividade de FDG no fracionador (mCi)</b>	<b>Rendimento da Síntese (%)</b>	<b>Atividade remanescente (mCi)</b>	<b>Percentual da atividade remanescente (%)</b>
1	9522 mCi	7104mCi	79%	1918	20,1

As tabelas acima mostram que a quantidade de rejeito gerada é ligeiramente inferior ao esperado, ou seja, 5% e 25%, respectivamente, devido ao aumento da capacidade produtiva. Do ponto de vista de proteção radiológica e produção os resultados mostram-se otimizados.

A tabela abaixo mostra o rendimento do Cíclotron para a produção de  $^{13}\text{N}$ :

Tabela 41. Rendimento obtido para os dois alvos na produção de  $^{13}\text{N}$ .

Alvo (16O)	Corrente de feixe(uA)	Tempo de irradiação (min)	Tempo após o EOB(min)	Atividade (mCi)	Atividade corrigida no EOB(mCi)	Rendimento (mCi/ua)
1	25	10	2,66	246,6	296,75	23,35
1	25	10	2,66	268,0	322,50	25,38

A tabela abaixo mostra os dados obtidos na liberação da atividade de  $^{13}\text{N}$  no ponto de liberação do duto de exaustão para calibração do cintilador:

Tabela 42. Resultados da calibração o detector cintilador.

Condição	Atividade (mCi)	Tempo após EOB (min)	Atividade corrigida (mCi)	Porcentagem EOB (%)
EOB	63,0	00	63,00	100
Aquisição	9,60	03	11,80	18,7
Remanescente	3,70	06	5,62	8,9
Injetada	xxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxx	6,18	9,8
Centróide (cps)	5210	Fator de calibração (nCi/m <sup>3</sup> /cps)	94,31	Concentração (Bq/m <sup>3</sup> ) 3489,38

O fator de calibração e a concentração obtida podem ser utilizados para a calibração, pois, estão dentro da faixa descrita pelo fabricante. Além disso, a comparação realizada com simulação feita em método de Monte Carlo, apresentada na tabela 43, mostra que os valores apresentaram uma diferença de -21,6% que para esse tipo de aplicação é aceitável, pois, espera-se valores de no mínimo 25% como intervalo de confiança.

A figura abaixo mostra o espectro de emissão obtido na liberação para calibração:

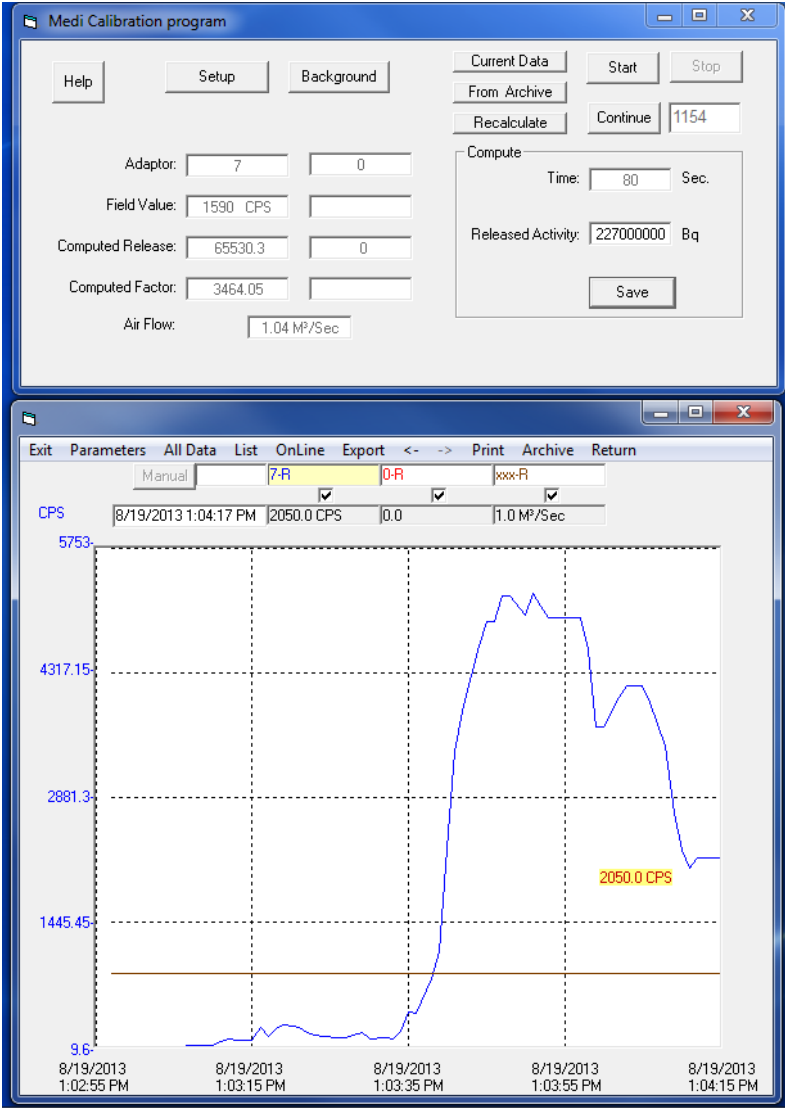


Figura 53: Espectro de emissão obtido na liberação para calibração.

A tabela abaixo mostra o fator de calibração estimado com relação ao fator obtido:

Tabela 43. Estimativa do fator de calibração.

Estimativa do fator de calibração (Bq/m3/cps)						
Área (m <sup>2</sup> )	Fluxo (m/s)	Contagens	Atividade injetada (nCi)	Fator estimado (nCi/m <sup>3</sup> /cps)	Fator Obtido (nCi/m <sup>3</sup> )	Diferença (%)
0,1435	5,44	65277,12	6180000	114,7	94,31	-21,6%

A figura abaixo mostra o gráfico obtido na integração do espectro de calibração:

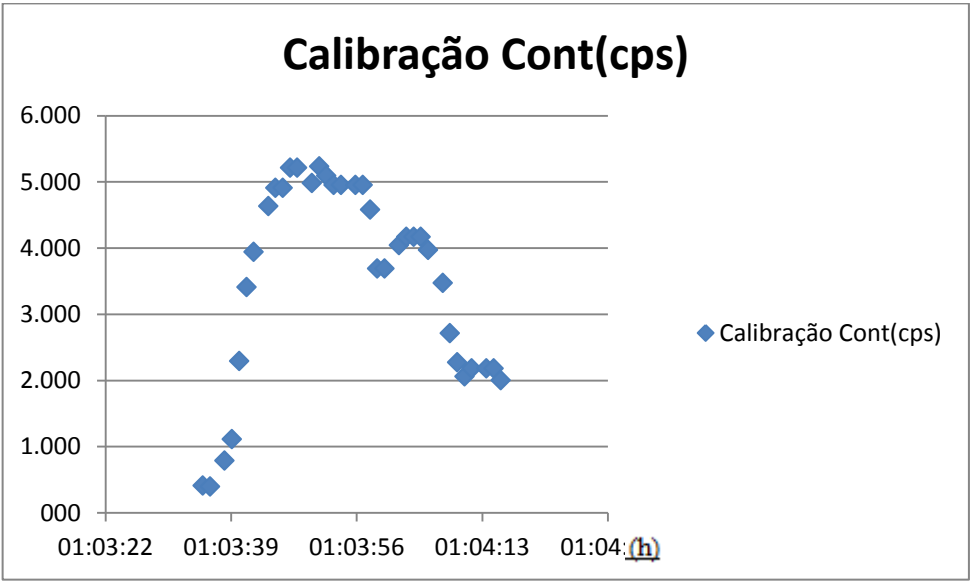


Figura 54: Integração do espectro de calibração.



A tabela abaixo mostra os dados obtidos na liberação da atividade de  $^{13}\text{N}$  no ponto de liberação do duto de exaustão antes do filtro de carvão ativado:

Tabela 44. Resultados da liberação de  $^{13}\text{N}$  antes do filtro de carvão ativado.

<b>Condição</b>	<b>Atividade (mCi)</b>	<b>Tempo após EOB (min)</b>	<b>Atividade corrigida (mCi)</b>	<b>Porcentagem EOB (%)</b>
<b>EOB</b>	70	0	70	100
<b>Aquisição</b>	7,5	1,5	8,92	12,7
<b>Remanescente</b>	4,98	5,5	7,29	10,4
<b>Injetada</b>	XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXX	1,63	2,33
<b>Centróide (cps)</b>	942	<b>Fator de calibração (nCi/m<sup>3</sup>/cps)</b>	94,31	<b>Concentração (Bq/m<sup>3</sup>)</b>
				1647,22

A figura abaixo mostra o espectro de emissão obtido na liberação antes do filtro de carvão ativado:

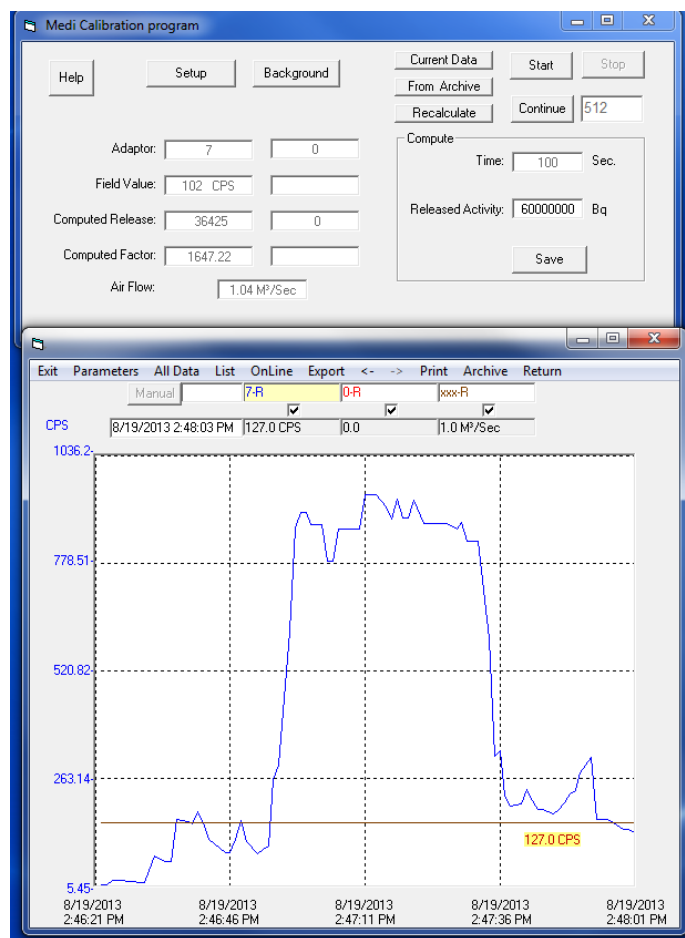


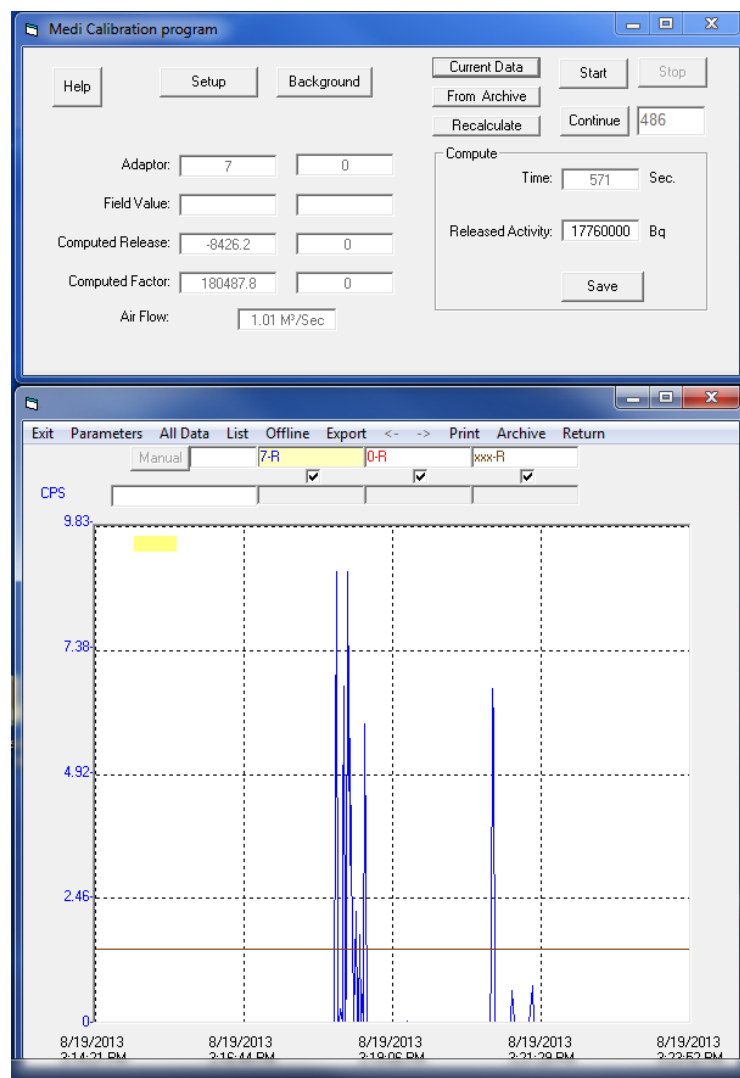
Figura 55: Espectro de emissão obtido na liberação antes do filtro de carvão ativado.

A tabela abaixo mostra os dados obtidos na liberação da atividade de  $^{13}\text{N}$  no ponto de liberação do duto de exaustão antes dos filtros absolutos e carvão ativado:

Tabela 45. Resultados da liberação de  $^{13}\text{N}$  antes dos filtros.

Condição	Atividade (mCi)	Tempo após EOB (min)	Atividade corrigida (mCi)	Porcentagem EOB (%)
EOB	64	00	64	100
Aquisição	8,16	03	10,05	15,7
Remanescente	7,25	04	9,57	14,9
Injetada	xxxxxxxxxx	xxxxxxxxxx	0,48	0,80
Centróide (cps)	66	Fator de calibração (nCi/m <sup>3</sup> /cps)	94,31	Concentração (Bq/m <sup>3</sup> )

A figura abaixo mostra o espectro de emissão obtido na liberação antes dos filtros de carvão ativado e absoluto:



**Figura 56: Espectro de emissão obtido na liberação antes do filtro de carvão ativado e filtro absoluto.**

Pode-se observar a influência significativa dos filtros analisados com relação à concentração obtida, efetuando a comparação com o valor da tabela 42. Isso só corrobora que a calibração não deve ser realizada com filtros ou qualquer material absorvente entre o ponto de eliminação da atividade conhecida e o detector a se calibrado.

A tabela abaixo mostra os fatores de retenção dos filtros para o 13N:

Tabela 46. Fatores de retenção dos filtros para o 13N.

Tipo do filtro	Área (m <sup>2</sup> )	Fluxo (m/s)	Estimativa da retenção nos filtros				
			contagens	Fator Obtido (Bq/m <sup>3</sup> )	Atividade calculada (Bq)	atividade injetada (Bq)	% filtro
<b>Carvão ativado</b>	0,108	5,44	37764,20	3489,38	77419651,44	2286600000	29,5
<b>Absoluto + Ativado</b>	0,108	5,44	98,40	3489,38	201727,92	17760000	88,0

Pode-se afirmar que o sistema de exaustão analisado tem um fator de 88% de retenção para o rejeito gasoso analisado. Esse valor é aceitável, pois, permite a eliminação de concentrações radioativas abaixo do limite de 110kBq/m<sup>3</sup> descrito na norma CNEN NE 6.05.

As figuras abaixo mostram os gráficos obtidos na integração do espectro de eliminação nos estudos da influencia dos filtros de carvão ativado e absoluto:

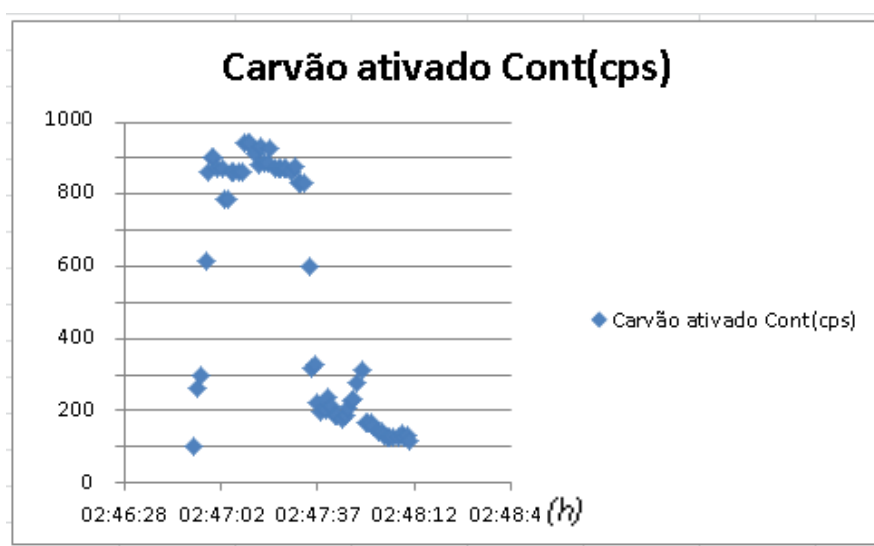
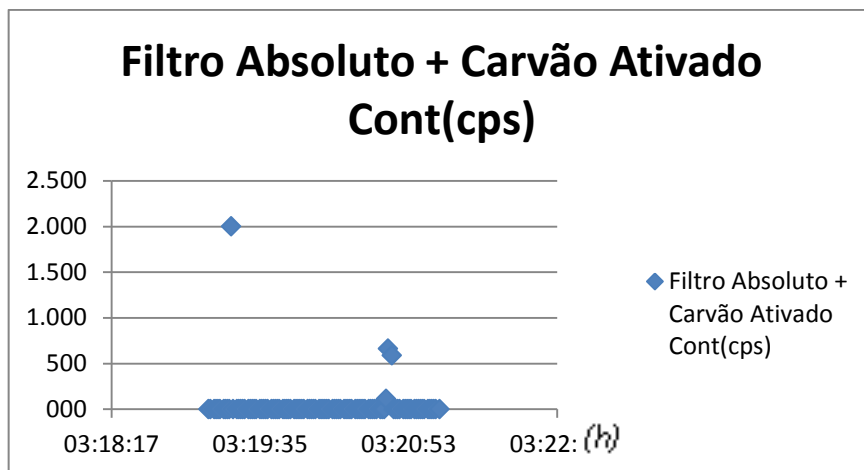
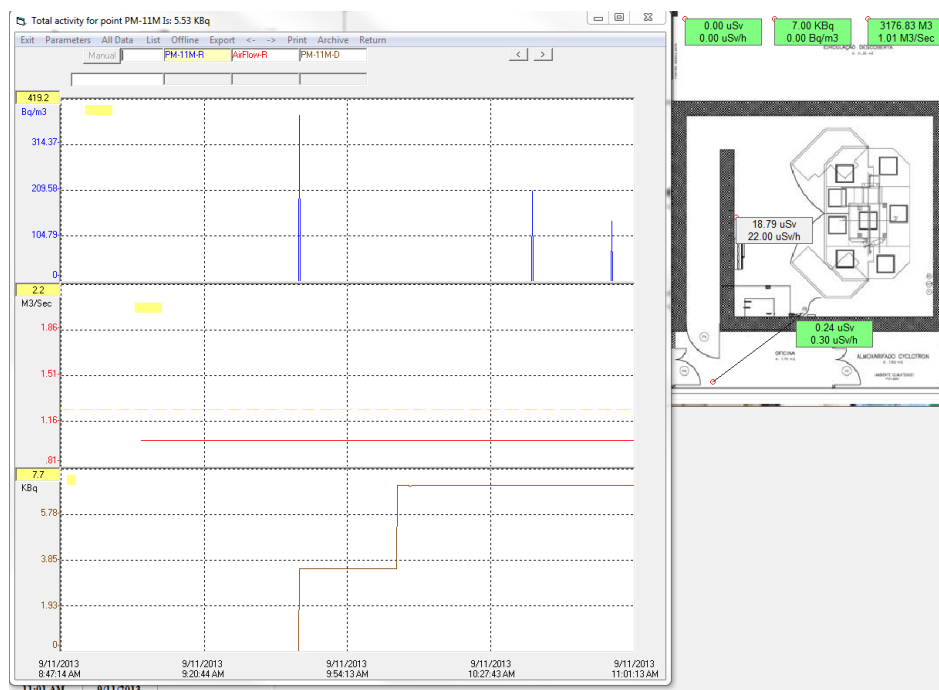


Figura 57: Espectro de emissão obtido no estudo da influencia do filtro de carvão ativado.



**Figura 58:** Espectro de emissão obtido no estudo da influencia do filtro de carvão ativado + filtro absoluto.

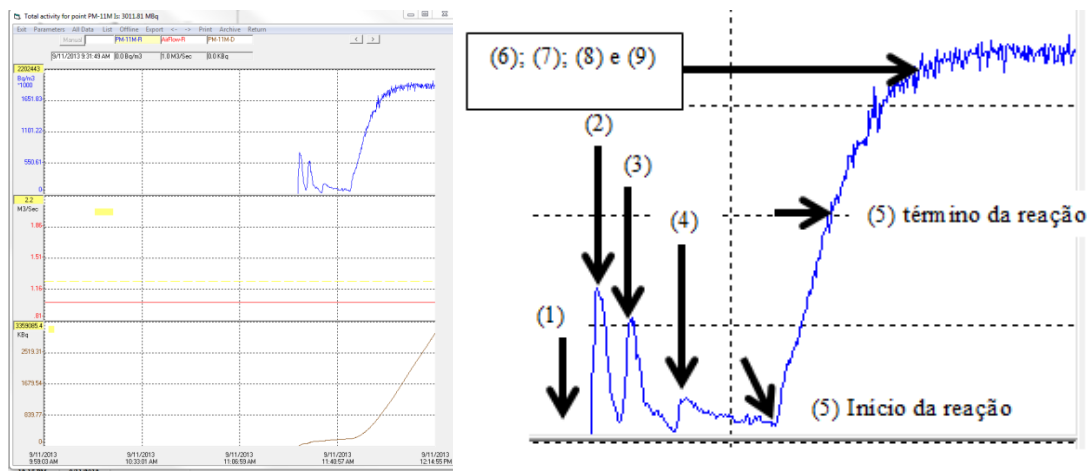
A figura abaixo mostra o processo de exaustão durante a irradiação na capacidade máxima de produção de  $^{18}\text{F}$ -FDG:



**Figura 59:** Interface do sistema de monitoramento dos níveis de radiação na capacidade máxima de produção de  $^{18}\text{F}$ -FDG.

A figura acima só corrobora que o sistema é hermético e se mantém com a pressão estabelecida e não existe eliminação de gases radioativos no processo de irradiação.

A figura abaixo mostra o processo de exaustão no processo de produção de FDG após 50 min do EOB:



**Figura 60:** Interface do sistema de monitoramento dos níveis de radiação na capacidade máxima de produção de  $^{18}\text{F}$ -FDG após o processo de síntese e fracionamento.

A tabela abaixo mostra os dados obtidos no processo de monitoramento da emissão gasosa no processo de produção de  $^{18}\text{F}$ -FDG:

Tabela 47. Resultados do processo de monitoramento da emissão gasosa radioativa na produção do  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Situação	Tempo após o EOB (min)	Taxa de dose (uSv/h)	dose (uSv)	Atividade (MBq)	Volume de ar (m <sup>3</sup> )	Concentração obtida (kBq/m <sup>3</sup> )
(1)Target 01	3	0,2	0,01	44,77	230,02	194,64
(1)Target 04	6	0	0,00	91,99	400,89	229,46
(2)QMA	10	0	0,00	137,80	672,53	204,90
(3)Reação	15	0	0,00	173,14	934,07	185,36
	20	0	0,00	202,18	1280,43	157,90
(4)Hidrólise	22	0,1	0,04	287,88	1455,16	197,83
	25	0,2	0,08	381,77	1564,18	244,07
	28	0,3	0,14	619,13	1742,91	355,23
(5)Purificação	30	0,3	0,15	818,51	1878,23	435,79
	35	0,3	0,18	1315,22	2156,93	609,76
	40	0,3	0,20	8043,28	2451,83	3280,50
(6)Fracionamento	50	0,5	0,42	8045,76	3096,05	2598,71
	110	0,3	0,48	8049,35	6115,34	1316,26
(7);(8);(9)Final.						

A tabela abaixo mostra os valores máximos obtidos no monitoramento da emissão gasosa no processo de produção de  $^{18}\text{F}$ -FDG em capacidade máxima apresentados na tabela anterior:

Tabela 48. Valores máximos obtidos no processo de monitoramento da emissão na produção do  $^{18}\text{F}$ -FDG.

<b>Dose integrada (uSv)</b>	0,48
<b>Máxima concentração (kBq/m<sup>3</sup>)</b>	3280,05
<b>Número de vezes acima do limite na saída da chaminé</b>	443,25

A tabela abaixo mostra os valores obtidos da atividade de  $^{18}\text{F}^-$  eliminada na forma gasosa com relação a atividade produzida no End Of Beam (EOB) no Cíclotron:

Tabela 49. Valores obtidos no processo de monitoramento da irradiação para produção de  $^{18}\text{F}^-$ .

<b>Alvo (H<sub>2</sub><sup>18</sup>O)</b>	<b>Corrente média de feixe(uA)</b>	<b>Tempo de irradiação (min)</b>	<b>Rendimento (mCi/ua)</b>	<b>Atividade Produzida (mCi)</b>	<b>Atividade Máxima de <math>^{18}\text{F}^-</math> eliminada (mCi)</b>	<b>Rendimento de produção de <math>^{18}\text{F}_2</math> eliminado (mCi/ua)</b>
01	50	121	198	5412	3,6	0,13
04	50	121	206	5452	1,1	0,04

A tabela abaixo mostra os valores obtidos da atividade de  $^{18}\text{F}^-$  eliminada com a síntese do  $^{18}\text{F}$ -FDG:

Tabela 50. Valores obtidos no processo de monitoramento da síntese para produção de  $^{18}\text{F}$ -FDG.

<b>Tempo de síntese (min)</b>	<b>Tempo após o EOB (min)</b>	<b>Rendimento (%)</b>	<b>Atividade de <math>^{18}\text{F}</math>-FDG produzida (mCi)</b>	<b>Atividade de <math>^{18}\text{F}^-</math> no início da síntese (mCi)</b>	<b>Atividade Máxima de <math>\text{F}^{18}</math> eliminada (mCi)</b>	<b>Fator de produção de <math>^{18}\text{F}_2</math> eliminado <math>\frac{A_{\text{eliminado}}}{A_{\text{síntese}}}</math></b>
23	41	85	7310	9005	217,55	0,0242

Os valores de rendimento e fator mostrados nas tabelas 49 e 50 mostram claramente que o modelo proposto no item 4.1.7.1.11 é aplicável para análise da quantidade de rejeitos gasosos radioativos gerados na produção de  $^{18}\text{F}$ -FDG.

A tabela abaixo mostra os valores obtidos para a dispersão atmosférica considerando o modelo descrito no SS nº 19 como Wake zone:

Tabela 51. Valores obtidos através do modelo de dispersão atmosférica.

<b>Situação</b>	<b>Atividade total eliminada (mCi)</b>	<b>Dispersão 1 m (Bq/m<sup>3</sup>)</b>	<b>Dispersão 3 m (Bq/m<sup>3</sup>)</b>	<b>Dispersão na metade do ponto receptor (20 m) (Bq/m<sup>3</sup>)</b>
Transferência Alvo 1	3,6	534,5	178,1	26,1
Transferência Alvo 4	1,1	163,3	54,4	8,1
Síntese de <sup>18</sup> F-FDG	217,6	16149,9	5382,3	800,1

Os valores de dispersão atmosférica mostram que a concentração radioativa já na metade da distância entre a emissão e o ponto receptor é inferior ao limite da CNEN NE-6.05 de 7.400 kBq/m<sup>3</sup>.

A tabela abaixo mostra o resumo dos valores obtidos no monitoramento da produção de <sup>18</sup>F-FDG em capacidade máxima, bem como, o tempo de monitoramento:

Tabela 52. Resumo dos valores obtidos através modelo de dispersão atmosférica e experimentalmente.

<b>Processo</b>	<b>Máxima taxa de emissão no duto do chaminé (kBq/m<sup>3</sup>)</b>	<b>Máxima atividade eliminada no processo (mCi)</b>
<b>Irradiação</b>	229,46	217,6
<b>Síntese</b>	3280,05	<b>Tempo de produção</b> 4 h

A tabela abaixo mostra os valores obtidos de acordo com o modelo de dispersão atmosférica descrito no SS nº 19 como Wake Zone para aplicação do limite de emissão gasosa e atividade máxima permitida para eliminação de acordo com as características do processo comercial em estudo:



Tabela 53. Valores limites obtidos através modelo de dispersão atmosférica.

	Ponto de aplicação (20 m)	No duto de exaustão (1 m)
Dispersão (Bq/m <sup>3</sup> )	7400	5,17*10 <sup>6</sup>
Atividade máxima permitida na eliminação (mCi)		2012,10
Tempo de produção		4 h
Atividade máxima anual permitida para duas produções diárias		1046292 mCi

A tabela abaixo mostra os resultados da comparação entre a emissão em capacidade máxima e os limites obtidos de acordo com o SS. Nº 19:

Tabela 54. Comparação dos valores obtidos através modelo de dispersão atmosférica e experimentalmente.

Concentração máxima no Duto da chaminé (MBq/m <sup>3</sup> )		Atividade Eliminada (mCi)	
Produção de <sup>18</sup> F-FDG	Limite obtido SS. 19	Produção de <sup>18</sup> F-FDG	Limite obtido SS.19
3,28	5,17	217,55	2012,10
1,57 vezes menor que o limite.		9,25vezes menor que o limite.	

Os valores das tabelas 52, 53 e 54 mostraram claramente os limites setados no sistema de exaustão para, concentração radioativa e atividade máxima eliminada bem como, a comparação entre os valores máximos de dispersão gasosa e os obtidos na produção máxima de <sup>18</sup>F-FDG. Isso mostra que o modelo proposto para análise de sistemas de exaustão é aplicável e resolve uma grande questão com relação aos cálculos dos limites aplicados em eliminações gasosas.

Os resultados abaixo mostram as nove produções de <sup>18</sup>F-FDG que foram monitoradas para validação do modelo de estudo de emissão de efluentes:

Tabela 55. Monitoramento da técnica de irradiação utilizada para cada produção de <sup>18</sup>F-FDG analisada.

Alvo	Tempo de irradiação (min)	Corrente (uA)
4	100	50
1	46	119
4	48	109
4	65	72
1	67	74
1	70	63
4	70	65
1	94	50
4	98	50

A tabela abaixo mostra os valores obtidos no monitoramento dos efluentes na irradiação para os alvos 1 e 4:

Tabela 56. Monitoramento dos efluentes na irradiação.

Monitoramento de efluentes na irradiação						
Rendimento Alvo 1			26,3 uCi/uA	Rendimento Alvo 04		28,0 uCi/uA
Data	Report	Alvo	Atividade produzida (mCi)	Taxa máxima na transferência (kBq/m3)	Atividade eliminada (mCi)	Atividade calculada (mCi)
25/nov	508	4	4806	401,8	0,659	0,74
19/nov	504	1	4679	110,2	xxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxx
20/nov	505	4	4882	498,8	xxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxx
21/nov	506	4	4947	158,3	xxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxx
22/nov	507	1	4964	331,9	xxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxx
26/nov	509	1	4636	238,3	0,592	1,07
27/nov	510	4	4779	96,0	0,292	1,17
28/nov	511	1	4526	349,9	0,858	0,73
29/nov	512	4	4813	297,2	0,789	0,75
Diferença média (%)					21,5	

A tabela abaixo mostra os valores obtidos no monitoramento dos efluentes na síntese para os dois módulos de síntese:

Tabela 57. Monitoramento dos efluentes no processo de síntese do  $^{18}\text{F}$ -FDG.

FastLab	Atividade no início da síntese (mCi)	Atividade eliminada na forma gasosa (mCi)	Fator obtido (%)
2	4337	193,4	4,4
1	4359	126,3	2,9
2	4656	218,5	4,7
1	4486	129,1	2,9
2	4504	210,5	4,7
1	4232	216,2	5,1
2	4365	261,4	6,0
1	4137	131,5	3,2
2	4405	220,3	5,0
Fator médio (%)			4,25

A tabela abaixo mostra os valores obtidos na comparação do modelo proposto com os valores do monitoramento dos efluentes na síntese para os dois módulos de síntese:

Tabela 58. Comparação dos valores dos modelos com os valores do monitoramento dos efluentes no processo de síntese do  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Monitoramento de efluentes na Síntese				
Fator médio de eliminação obtido			4,25	
(%)				
Data	FastLab	Atividade total eliminada (mCi)	Atividade total calculada (mCi)	Diferença (%)
25/nov	2	193,4	215,6	10,6
19/nov	1	126,3	155,2	18,6
20/nov	2	218,5	233,0	6,2
21/nov	1	129,1	158,7	18,6
22/nov	2	210,5	224,4	6,2
26/nov	1	216,2	149,5	-44,2
27/nov	2	261,4	217,4	-20,1
28/nov	1	131,5	145,8	10,4
29/nov	2	220,3	219,0	-0,2
Diferença média (%)			15	

As tabelas 56, 57 e 58 mostram diferenças para o modelo que variam de 15 a 21,6%. Essa diferença aceitável, pois, espera-se valores de no mínimo 25% como intervalo de confiança para a prática analisada.

## 6 Análise e discussão

A dose máxima acumulada determinada pelos dosímetros de TLD referente a terceira etapa do procedimento foi de 0,3 mSv no período de 1 mês de comissionamento.

Os resultados do levantamento radiométrico no entorno da auto-blindagem do ciclotron nas condições de irradiação do alvo de  $^{18}\text{O}$  com 40  $\mu\text{A}$  para a produção de  $^{18}\text{F}^-$  utilizando somente o alvo 1, mostrou que os níveis de radiação ficaram abaixo dos limites estabelecidos pelo fabricante com exceção dos pontos A e L para radiação gama. Essa exceção está dentro da incerteza de medição considerada de 10%. Quando utilizado somente o alvo 4 para a produção de  $^{18}\text{F}^-$ , os níveis de radiação apresentaram valores abaixo dos limites com a exceção dos pontos A, F e GG para radiação gama e dos pontos A e B para nêutrons. Essa exceção é devida ao posicionamento do alvo no acelerador. No entanto levando em consideração o fator de ocupação nulo nos pontos A e B que estão no teto da blindagem, podemos considerar satisfatória a mesma.

No levantamento radiométrico no entorno do **bunker**, e saída do labirinto realizado na condição de irradiação máxima, ou seja, irradiação simultânea de dois alvos de  $^{18}\text{O}$  com pureza de 98% com 50  $\mu\text{A}$  em cada alvo por duas horas, não apresentaram valores acima do **background**.

Nos testes realizados na qualificação do acelerador do tipo cíclotron PETtrace 860 a melhor condição encontrada do fluxo de hidrogênio para a fontes de íons, que otimiza a relação custo-produção, foi de 6 ml/min tanto para baixa quanto para altas correntes na fonte de íons. Com relação ao desempenho da fonte, pode-se afirmar que é superior as especificações do fabricante pois, atingiu a corrente de 200uA no probe com uma corrente de 380mA abaixo do máximo esperado, ou seja, 400mA.

Na verificação do sistema de enchimento automático, pode-se constatar que o mesmo é reprodutível e, mantém o volume nominal de 2,7 ml, dentro da tolerância especificada, para preenchimento dos porta-alvo.

Pode-se afirmar também que a corrente elétrica aplicada na irradiação dos porta-alvos se manteve constante dentro da tolerância especificada de 5% e que nas irradiações realizadas os alvos apresentaram um rendimento ligeiramente inferior ao especificado pelo fabricante na técnica dual beam. Diferentemente da técnica em single beam que o rendimento atingiu a especificação mínima do fabricante.

Na verificação da energia do feixe de prótons obtida pode-se afirmar que está dentro das especificações, pois sabe-se que o feixe atravessa uma lâmina de Havar de 25 $\mu$ m que atenua em 0,4MeV a energia do mesmo. Corrigindo o resultado temos a energia dentro da tolerância.

O ciclotron atendeu em 90% os requisitos de qualificação de instalação, operação e desempenho e pode ser considerado apto ao uso, levando em consideração que os erros apontados, principalmente o de baixo rendimento causado pela diferença no plano médio de aceleração do dee 2, na qualificação de instalação e desempenho devem ser verificados e solucionados na manutenção preventiva da máquina.

Na qualificação das células blindadas analisadas através, as mesmas atenderam todos os pontos exceto o item 3 da qualificação de instalação. Verificou-se que a empresa responsável pela instalação dos gases não fez a conexão da linha de gás na entrada das células blindadas deixando a linha de gás pronta até a válvula de pressão. Por sua vez, o fabricante das células blindadas deixa a conexão da linha de gás pronta no seu equipamento, mas não conecta a célula junto à válvula de pressão. Por isso na qualificação de instalação a equipe da unidade foi a responsável pela conexão do equipamento.

As células avaliadas no processo garantiram a qualificação de área seguindo parâmetros de classificação ISO através da realização de ensaios de velocidade e uniformidade de fluxo de ar; de perda de carga dos filtros HEPA, integridade dos filtros, estanqueidade e contagem de partículas.

De acordo com as especificações citadas a mesma pode ser utilizada na produção de radiofármacos estéreis.

Com relação ao levantamento radiométrico realizado, os valores apresentados foram bem inferiores aos limites permitidos pelos órgãos regulatórios. O maior valor obtido no estudo foi na sala de manutenção da radiofarmácia, que é pouco frequentada durante as produções dos radiofármacos, contudo, está dentro do valor esperado de acordo com o fator de ocupação.

Pode-se dizer que a célula blindada atendeu os requisitos de qualificação de instalação, operação e desempenho e está apto ao uso.

Com relação a qualificação do módulo de síntese pode-se dizer que os dois módulos atingiram as especificações do fabricante, mantendo o rendimento e volume de síntese adequado para a produção do  $^{18}\text{F}$ -FDG em escala industrial.

Como já foi mencionado no item 4.1.5 foram encontrados três problemas no processo de instalação, comissionamento e qualificação: instabilidade da rede elétrica, problema de vácuo e o baixo rendimento de produção de  $^{18}\text{F}^-$  em **dual beam**.

O problema de instabilidade foi resolvido junto a COPEL, sendo hoje o máximo da tensão de pico em horário de produção de 471 V.

O problema de vácuo foi resolvido após o monitoramento de todo o sistema de vácuo e a troca das borrachas de vedação dos sistemas dos porta-alvos, terminando o processo de recuperação do vácuo no processo de seleção de alvo em até 2 min. Esse tempo foi aceito como tolerável e como base para acompanhamento da vida do sistema de vácuo nas futuras manutenções preventivas.

No problema de baixo rendimento de produção de  $^{18}\text{F}^-$ , foi verificado todos os sistemas que influenciam no processo de produção e aceleração do feixe de prótons, bem como, na produção do  $^{18}\text{F}^-$ . Nessa investigação foi constatado que o dee 2 apresentava um desalinhamento em relação o dee 01 provocando a perda de rendimento. Na manutenção preventiva será realizado o ajuste do dee 02 e, após o ajuste será realizado todo o estudo de sintonia de máquina, como apresentado nesse trabalho, para encontrar a melhor condição de trabalho novamente.

Com relação à determinação da capacidade produtiva de  $^{18}\text{F}$ -FDG foi proposto uma receita hipotética considerando a capacidade máxima de 10 Ci de  $^{18}\text{F}^-$  no ciclotron, rendimento de 70% de síntese, 75 doses de 10 mCi calibradas em 1 h divididas em 13 clientes distantes em 1 hora do centro produtor.

O resultado obtido comprova novamente o problema de baixo rendimento no ciclotron, uma vez que, a atividade máxima atingida foi de 9522 mCi tendo 5% de diferença com o esperado. Contudo a margem de 10% aplicada no rendimento de síntese como segurança do processo, mostrou-se eficaz no seu objetivo, pois, o rendimento real obtido de 79% compensou a perda com o baixo rendimento e, além disso, proporcionou a produção de 83 doses de 10 mCi calibradas em 1 h e divididas em 14 clientes distantes em 1 hora do centro produtor. Isso mostra que a margem está adequada para o processo e que após a resolução do problema de rendimento a capacidade produtiva provavelmente aumentará em até 300 mCi dando a possibilidade de atender mais 1 cliente com 3 doses calibradas em 10 mCi distante em 1 hora do centro produtor.

Foi determinada a quantidade de rejeito radioativo máxima na forma sólida e líquida no processo de irradiação e síntese para a capacidade máxima produtiva.

Os valores obtidos comprovam que no máximo 4,5% da atividade inicial da síntese ficam retidas no cassete na forma de rejeito sólido e 20,1% da mesma fica na forma de rejeito líquido.

No estudo realizado para determinação do rejeito gasoso eliminado no processo de irradiação e síntese na capacidade máxima produtiva, podemos dizer que a extrapolação dos dados obtidos pelo método de monte Carlo para as condições do experimento proposto, o fator obtido experimentalmente tem uma diferença de aproximadamente 20% o que atesta a metodologia utilizada para aferição e calibração do detector cintilador eficaz considerando a dificuldade em termos uma atividade conhecida na forma gasosa dentro de um fluxo de ar.

Após a análise da capacidade de retenção dos filtros, observou-se que o sistema de exaustão analisado tem uma capacidade de retenção de 88% mesmo para o  $^{13}\text{N}$  que no processo produtivo era desconsiderado por ser de baixa reatividade aos filtros. Entretanto, sabe-se que o processo produtivo do mesmo tem o carreador, ou seja, não se consegue em sua maioria a liberação do  $^{13}\text{N}$  e sim da Amônia que devido à quantidade de hidrogênio aumenta significativamente a sua reatividade.

Observou-se também que a quantidade de  $^{18}\text{F}^-$  eliminada na forma gasosa no processo de irradiação, supera a priori o limite estabelecido pela CNEN, quando aplicado no duto de exaustão, já no processo de transferência.

Percebeu-se que a maior concentração radioativa se dá no processo de síntese devido ao aquecimento para ocorrer à reação de marcação necessária para o processo. Porém pode ser observado através do modelo de dispersão que na metade da distância do ponto receptor ao duto, em nossa instalação, 20 m no nosso



caso, as concentrações atingem valores abaixo do limite em todo o processo produtivo.

Caso seja necessária a aplicação do limite de eliminação no duto, sugere-se o aumento em 2,5 vezes a capacidade de exaustão, ou seja, de 3600 m<sup>3</sup>/h para 9000 m<sup>3</sup>/h. Certamente a dispersão atmosférica a 1 m do duto, nessa condição, será menor ou igual aos limites aplicados para todas as considerações realizadas nesse trabalho. Em alternativa, pode-se diminuir em 50% a exaustão da sala de produção, pois, a mesma é separada da célula quente, unindo-se apenas na entrada do duto principal. Isso deve ser realizado em comparação com a classificação da área para não haver alteração da mesma. A diminuição da vazão de volume pode ser compensada na exaustão do bunker cuja a comunicação também é realizada no duto principal. Essa alternativa faz com que a concentração radioativa diminua no mínimo em 50 % a 1 m do duto uma vez que o local de maior eliminação é a célula quente. Essa só pode ser realizada em instalações que foram construídas de acordo as recomendações do TEC-DOC-1430 da IAEA. Outra opção é a aplicação de mais um filtro reativo a <sup>18</sup>F para a absorção do radioisótopo caso seja necessário obedecer ao limite na saída da exaustão ou algum outro dispositivo que aumente a difusividade do <sup>18</sup>F no meio e aumentando o tempo de retenção do mesmo. Entretanto a última sugestão é mais aplicada a radioisótopos de meia vida extremamente curta como <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N ou <sup>15</sup>O. Todas as alternativas são plausíveis de serem realizadas, entretanto, deve ser estabelecido o local de aplicação do limite de emissão gasosa, uma vez que, o modelo de dispersão também é totalmente aceito pela comunidade de produção de radioisótopos e, o mesmo mostra que, o limite é totalmente aplicável ao redor da instalação, quando se determina o ponto receptor fazendo um estudo do entorno de sua instalação.

Por isso esse trabalho, sugere a aplicação do modelo proposto, para análise de qualquer sistema de exaustão de unidade produtora de radiofármacos PET, para verificar a necessidade de colocação de sistemas de retenção adicionais ou modificações no sistema.

Observou-se também que a dose proveniente apenas da exposição a 1m do duto de exaustão não ultrapassara a 0,48 uSv. De modo que, se considerarmos 52 semanas, 6 dias e 03 produções diárias de  $^{18}\text{F}$ -FDG será de aproximadamente 0,5 mSv/ano que é metade do limite de dose do público estabelecido pela CNEN. Os valores foram obtidos através de medidas realizadas com um detector Geiger-muller em paralelo ao cintilador utilizado nesse trabalho. Não foram levadas em consideração nesse trabalho contribuições referentes à incorporação do material.

Após todo o estudo do sistema de exaustão, foram obtidos os valores de rejeito radioativo na forma gasosa na capacidade máxima do processo, bem como, os limites através do modelo de dispersão. Os resultados mostram que a taxa máxima de emissão gasosa foi de aproximadamente  $3,3 \text{ MBq/m}^3$  que é 2,5 vezes menor que o limite de  $5,17 \text{ MBq/m}^3$  obtido pelo modelo de dispersão. Já atividade total eliminada no processo foi de aproximadamente 217,55 mCi que é 9,25 vezes menor que o limite de 2012,1 mCi obtido através do modelo de dispersão.

Com a aplicação do modelo proposto pode-se dizer que a atividade máxima de  $^{18}\text{F}^-$  eliminada na forma gasosa no processo não excede a 4,5% da atividade inicial de síntese, assim como, na forma sólida mostrada anteriormente.

No monitoramento de nove produções consecutivas para validação do modelo de avaliação da emissão de efluentes, foi observada uma diferença média entre o valor teórico e o experimental de 15%, atestando a eficácia do mesmo.

## 7 Conclusão

Os resultados do levantamento radiométrico no entorno da auto-blindagem do ciclotron nas condições de irradiação do alvo de  $^{18}\text{O}$  com 40  $\mu\text{A}$  para a produção de  $^{18}\text{F}^-$  para o alvo 1 e para o alvo 4, mostrou que os níveis de radiação ficaram abaixo dos limites estabelecidos pelo fabricante com as devidas considerações, bem como, o levantamento radiométrico ao redor da instalação, mostrando que a blindagem de água borada construída para o PETtrace 860 atendeu os requisitos de qualificação de instalação, operação e desempenho e está apto ao uso.

Os testes realizados para a qualificação do acelerador tipo ciclotron PETtrace 860 evidenciaram um rendimento ligeiramente inferior a especificação do fabricante para a técnica *dual beam*. Entretanto, essa evidência não é impeditiva para o funcionamento do acelerador o que permite concluir que o mesmo atendeu os requisitos de qualificação de instalação, e operação e parcialmente de desempenho sendo considerado apto para uso. Este trabalho também contribui com o avanço da metodologia para qualificação de desempenho que é extremamente requerida pela CNEN e ANVISA em suas inspeções.

A célula blindada atendeu os requisitos de qualificação de instalação, operação e desempenho e está apto ao uso. De acordo com as especificações citadas a mesma pode ser utilizada na produção de radiofármacos estéreis. Portanto, esse estudo mostrou que a blindagem construída para as células da instalação em questão estão dentro dos parâmetros estabelecidos pelo fabricante e que em condição máxima de produção, ou seja, 10 Ci de  $^{18}\text{F}^-$  os indivíduos ocupacionalmente expostos (IOEs) que se encontram no entorno das células não terão acréscimo de dose.

Pode-se afirmar que a metodologia sugerida pode ser utilizada como referência, principalmente para as novas instalações no Brasil, devido à liberação recente da prática de produção de radiofármacos no Brasil.

Os módulos de síntese atenderam todos os requisitos de qualificação de instalação, operação e desempenho e estão aptos ao uso. Pode-se destacar também que os mesmos foram reprodutíveis e que a metodologia usada pode ser estendida a qualquer módulo de síntese, isso traz grande contribuição a área, pois, temos mais de 5 tipos diferentes deste equipamento no Brasil em operação atualmente.

Foi evidenciado que margem de segurança aplicada ao processo de produção tem se mostrado eficaz de maneira que a mesma pode ser utilizada no controle do processo, pois, permite uma segurança e não interfere na capacidade produtiva que é ligeiramente maior do que a esperada.

A quantidade de rejeito radioativo gerado dentro do processo produtivo na forma sólida, líquida e gasosa, estão dentro dos limites permitido pela CNEN, mostrando que o processo de produção é seguro tanto para os Indivíduos Ocupacionalmente Expostos (IOE's) e indivíduos do público.

Afirma-se também, a partir dos resultados obtidos que, o modelo proposto para auxiliar na análise de sistemas de exaustão pode ser usado em unidades produtoras de radiofármacos PET associadas a ciclotron, principalmente, para a produção de radioisótopos emissores pósitrons de meia-vida inferiores a 2 horas.

O processo de produção de  $^{18}\text{F}$ -FDG é eficaz e atende os objetivos da instalação, ou seja, distribuir o radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -FDG de qualidade para todo o estado do Paraná e estados vizinhos.

Nesse trabalho evidenciou-se também partes do processo que podem ser estudadas e desenvolvidas metodologias para aperfeiçoar ainda mais o processo melhorando a relação custo-produção, diminuindo o custo final do produto.

## Referências

Segue abaixo as referências utilizadas nesse trabalho:

---

1 World Health Organization, **WHO**, 1972. Disponível em <http://www.who.int/en/>. Acessado em 10 de Novembro de 2013.

2 EUROPEAN PHARMACOPEIA 5th Ed, **Council of Europe**. Strasbourg: EDQM, 2005. p. 578.

3 <http://www.cnen.gov.br/noticias/noticia.asp?id=96>. Acessado em 16 de fevereiro de 2014.

4 Pacak J. et al. "Synthesis of 2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose". **Journal of the Chemical Society D: CHEMICAL COMMUNICATION**: 77–77, 1969.

5 Costa, O. L., **OTIMIZAÇÃO DO SISTEMA DE CARGA E DESCARGA NO PORTA-ALVO DE IRRADIAÇÃO DE H<sup>2</sup>18O UTILIZADO PARA A PRODUÇÃO DE 18F- NO CÍCLOTRON CYCLONE 30 DO IPEN-CNEN/SP**, IPEN/CNEN. Tese apresentada para obtenção do grau de mestre em ciências na área de tecnologia nuclear. IPEN/CNEN-SP.

6 Facure *et al*, **Licenciamento de Laboratórios Produtores de Radioisótopos com cíclotrons no Brasil**, Comissão Nacional de Energia Nuclear, 2012.

7 Sumiya, L.C.A., **Estudo de parâmetros relevantes na irradiação de 124Xe, visando a otimização na obtenção de 123I ultra puro no ciclotron Cyclone-30 do IPEN-CNEN/SP**, Dissertação apresentada para obtenção do grau de Doutor em ciências na área de tecnologia nuclear. IPEN/CNEN-SP.

8 Matsuda, H., **MONITORAÇÃO DO FEIXE EXTERNO DO CÍCLOTRON CYCLONE 30 DO IPEN-CNEN/SP**, Dissertação apresentada para obtenção do grau de Mestre em ciências na área de tecnologia nuclear. IPEN/CNEN-SP.

9Oliveira, H.B., **Modelos analíticos para o desenvolvimento de alvos metálicos de alta performance irradiados nos ciclotrons Cyclone 30 e Cyclone 18 do IPEN-CNEN/SP**. Tese apresentada para obtenção do grau de Doutor em ciências na área de tecnologia nuclear. IPEN/CNEN-SP.

10 Rocha, A. F. G., **Medicina Nuclear: aplicações clínicas**, 1º Ed., Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 1976.

11 Saha, G. B., **Fundamentals of Nuclear Pharmacy**, 6ª Ed., 2010.

---

12 <http://www.hcnet.usp.br/historiahc/institutos.htm> Acessado em 12/03/2011.

13 <http://sistemas.ipen.br/Indicador/Consulta.exe/exibir?centro=DIRF> Acessado em 12/03/2011.

14 Oliveira, R. S., *et al*, História da radiofarmácia e as implicações da Emenda Constitucional N. 49, **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol. 44, n. 3, jul./set., 2008.

15 Videira, H.S., **Estudo e quantificação da presença de iodo nos alimentos, bebidas, tinturas de cabelo, para avaliação da necessidade do tempo e rigidez na dieta que antecede a terapia e o diagnóstico com radioiodo**, FMUSP, monografia apresentada para o título de especialista em proteção radiológica, 2008.

16 Oliveira, R.S., *et al*, Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações, **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol. 42, n. 2, Abr./jun., 2006.

17 INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Technical Reports Series No. 465**, Cyclotron Produced Radionuclides: Principles and Practice, Viena, 2008.

18 INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Safety Report Series nº 107** . Radiation Safety of Gamma and Electron Irradiation Facilities, Viena 1992.

19 COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. **Norma CNEN-NN-3.01**, Diretrizes Básicas de Proteção Radiológica, janeiro de 2005. Disponível em <http://www.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm301.pdf>. Acessado em 10 de Março de 2013.

20 COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. **Norma CNEN-NE-6.05**, Gerência de Rejeitos radioativos em instalações Radiativas, Dezembro de 1985. Disponível em <http://www.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm605.pdf>. Acessado em 10 de Março de 2013.

21 INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY . **Safety Reports Series Nº 19**. Generic Models for Use in Assessing the Impact of discharges of Radioactive Substances to the Environment, Viena, 2001.

22 COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. **Resolução CNEN 112/2011**, Licenciamento de instalações radiativas, Agosto de 2011. Disponível em <http://www.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm602.pdf>. Acessado em 10 de março de 2013.

23 DILWORTH, J.R, *et al*, The biomedical chemistry of technetium and rhenium. **Chem. Soc. Rev.**, v. 27, p. 43-55, 1998.

---

24 JURISSON, S, *et al*, Coordination compounds in nuclear medicine. **Chem.Rev.**, v. 93, p. 1137-1156, 1993.

25 FICHNA, J., *et al*, Synthesis of target-specific radiolabeled peptides for diagnostic imaging. **Bioconjugate Chem.**, v. 14, p. 1-13, 2003.

26 VOLKERT, W.A, *et al*, . Therapeutic Radiopharmaceuticals. **Chem. Rev.**, v. 99, p. 2269-2292, 1999.

27 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. RDC 63/2009, **Boas Práticas de Fabricação para radiofármacos**, Dezembro, 2009. Disponível em <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/102076-63.html>. Acessado em 10 de Outubro de 2013.

28 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. RDC 64/2009, **Regras relativas ao registro dos radiofármacos**, Dezembro, 2009. Disponível em <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/102079-64.html>. Acessado em 10 Outubro de 2013.

29 David M. Dilts, *et al*, “Phase III Clinical Trial Development: A Process of Chutes and Ladders.” **Clinical Cancer Research**. November, 9 (2010).

30 <http://abracro.org.br/pesquisa-clinica-no-brasil-e-no-mundo/pesquisa-clinica-nobrasil/entraves-regulatorios>, Acessado em Outubro de 2013.

31 Andrade, F. A., **Aceleradores de partículas**. Série de física. Organización de Los Estados Americanos, Washington, 1971.

32 Manual do Fabricante. PETtrace 800 series, Service Manual - Accelerator-Rev. 20.

33 Livingood, J.J., **Cyclic Participle Accelerators**. D.Van Nostrand Company, Inc. Princiton New Jersey, 1960.

34 Zemansky, S., **Física III-Eletromagnetismo**, 10 Edº, Pearson Education do Brasil, 2006.

35 PUGLISI, M. Conventional RF System Design. In: CERN ACCELERATOR SCHOOL - CAS - GENERAL ACCELERATOR PHYSICS COURSE, FIFTH (VOL I AND II), Sept. 7-18, 1992, University of Jyväskylä, Finland. Proceedings... Geneva: Turner, S. (Ed.), 1994.

36 [www-nds.iaea.org/medical/o8p18f0.html](http://www-nds.iaea.org/medical/o8p18f0.html) Acessado em Outubro de 2013.

---

37 INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Technical Reports Series No. 468, CYCLOTRON PRODUCED RADIONUCLIDES: PHYSICAL CHARACTERISTICS AND PRODUCTION METHODS**, Viena, 2009.

38 KILBOURN, M. R.; *et al*, A simple  $^{18}\text{O}$  water target for  $^{18}\text{F}$  production. **Int. J. Appl. Radiat. Isot.**, v. 35, n. 7, p. 599-602, 1984.

39 KILBOURN, M. R.; *et al*, An improved  $^{18}\text{O}$  water target for  $^{18}\text{F}$  fluoride production. **Int. J. Appl. Radiat. Isot.** v. 36, n. 4, p. 327- 328, 1985.

40 BERRIDGE, M. S.; *et al*, Designs and use of silver  $^{18}\text{O}$  water targets for  $^{18}\text{F}$  fluoride production. **Int. J. Appl. Radiat. Isot.**, v. 50, p. 699-705, 1999.

41 BERRIDGE, M. S.; *et al*, High-yield, lowpressure  $^{18}\text{O}$  water targets of titanium and niobium for  $^{18}\text{F}$  production on MC-17 cyclotrons. **Int. J. Appl. Radiat. Isot.**, v. 57, p. 303-308, 2002.

42 ALVORD, C. W., *et al*, Design, test and widespread implementation of a compact kilo-Watt fluoride ion target. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B**, v. 241, p. 708- 712, 2005.

43 HUR, M.; *et al*, Study of proton beam irradiated  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  water target. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B**. v. 241, p. 735-737, 2005.

44 NYE, J. A.; *et al*, A grid mounted niobium body target for the production of reactive  $^{18}\text{F}$  fluoride. **Int. J. Appl. Radiat. Isot.**, v. 64, p. 536-539, 2006.

45 JOHNSON, R. R.; *et al*, Advances in intense beams, beam delivery, targetry, and radiochemistry at advanced cyclotrons systems. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B**, v. 261, p. 803-808, 2007.

46 WILSON, J. S.; *et al*, Niobium sputtered Havar foils for the high-power production of reactive  $^{18}\text{F}$  fluoride by proton irradiation of  $^{18}\text{O}$   $\text{H}_2\text{O}$  targets. **Int. J. Appl. Radiat. Isot.**, v. 66, p. 565-570, 2008.

47 AVILA-RODRIGUES, *et al*, A quantitative and comparative study of radionuclidic and chemical impurities in water samples irradiated in a niobium target with Havar vs. Niobium-sputtered Havar entrance foils. **Applied Radiation and Isotopes**, 2008. Disponível em: <doi:10.1016/j.apradiso.2008.04.016>. Acesso em: Outubro de 2013.

48 S. Eberl .n; T. Eriksson; *et al*, High beam current operation of a PETtrace<sup>TM</sup> cyclotron for  $^{18}\text{F}$  production; **Applied Radiation and Isotopes** 70 (2012) 922–930.



---

49 INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **IAEA RADIOISOTOPES AND RADIOPHARMACEUTICALS SERIES No. 4**, Cyclotron Produced Radionuclides: Operation And Maintenance Of Gas And Liquid Targets, Viena, 2012.

50 <http://www.significados.com.br/sintese/> Acessado em Outubro de 2013.

51 <http://www.aulavirtualradiofarmacia.es/> Acessado em Outubro de 2013.

52 S Yu, Review of 18F-FDG synthesis and quality control, **Biomedical Imaging and Intervention Journal**, Disponível em <http://www.bijj.org/2006/4/e57> doi: 10.2349/bijj.2.4.e57. Acessado em Outubro de 2013.

53 Júnior, J. S., *et al*, Lista de Recomendações do Exame PET/CT com 18F-FDG em Oncologia. Consenso entre a Sociedade Brasileira de Cancerologia e a Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina Nuclear e Imagem Molecular, **Radiol Bras.** 2010 Jul/Ago;43(4):255–259.

54 Ido T, *et al*, "Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs: 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D mannose and 14C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose". **J Labeled Compounds Radiopharm** 24: 174 183).

55 [http://www.naweb.iaea.org/napc/iachem/training\\_modules/FDG\\_Production%5CTheory\\_Operations%5CFDG\\_Synthesis\\_Chemistry.pptx](http://www.naweb.iaea.org/napc/iachem/training_modules/FDG_Production%5CTheory_Operations%5CFDG_Synthesis_Chemistry.pptx) Acessado em Outubro de 2013.

56 K. Hamacher, *et al*, Efficient Stereospecific Synthesis of No-Carrier-Added [18F]-Fluoro-2-Deoxy D-Glucose Using Aminopolyether Supported Nucleophilic Substitution, **J NucIMed** 27:235 - 238,1986.

57 P.A. Schubiger, L. Lehmann, M. Friebe, **PET Chemistry: The Driving Force in Molecular Imaging**, Ernst Schering Research Foundation Workshop 62, Editora SPRINGER, 2007.

58 INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY . **IAEA-TECDOC-1430**, Radioisotope Handling Facilities And Automation Of Radioisotope Production, VIENNA, 2004.

59 Manual do Fabricante, FASTlab FDG Application Manual-Rev 05.

60 [http://www.farmacotecnica.ufc.br/arquivos/RDC17\\_2010c.pdf](http://www.farmacotecnica.ufc.br/arquivos/RDC17_2010c.pdf). Acessado em Fevereiro de 2014.

61 USP, American Pharmacopeia, 2006. Disponível em <http://www.usp.org/usp-nf>. Acessado em Outubro de 2013.

---

62 [http://hermes.mbl.edu/marine\\_org/marine\\_org.php?func=detail&myID=BX151&source\\_myID=D1](http://hermes.mbl.edu/marine_org/marine_org.php?func=detail&myID=BX151&source_myID=D1). Acessado em Fevereiro de 2014.

63 COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. **CNEN-NE 5.01 transporte de materiais radioativos**, 1985. Disponível em <http://www.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm501.pdf>. Acessado em Fevereiro de 2014.

64 CHILTON, A.B., SHULTIS, J.K., FAW, R.E., **Principles of Radiation Shielding**, Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, 1984.

65 INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION, **ICRP Publication 37. Cost-Benefit Analysis in the Optimization of Radiation Protection**, Viena, 1983.

66 Videira, H.S., *et al*; VERIFICAÇÃO DA EFICÁCIA DA BLINDAGEM DE ÁGUA BORADA CONSTRUÍDA PARA UM ACELERADOR CÍCLOTRON DO TIPO AUTO-BLINDADO; Artigo aceito para publicação na **revista Brasileira de Física Médica**, RBFM, Janeiro de 2014.

67 Manual do fabricante. Auto Shielding installation Manual. Rev01.Ge Healthcare 2010.

68 NATIONAL COUNCIL ON RADIATION PROTECTION AND MEASUREMENTS, **NCRP Report No. 144. Radiation Protection for Particle Accelerator Facilities**, Viena, 2005.

69 Th.Stammbach, *et al*, CYCLOTRON PERFORMANCE AND NEW DEVELOPMENTS, **Proceedings of EPAC**, Paris, France, 2002.

70 Gagnos, K., *et al*, A NEW AND SIMPLE CALIBRATION-INDEPENDENT METHOD FOR MEASURING THE BEAM ENERGY OF A CYCLOTRON, **Applied Radiation and Isotopes** n° 69, pg 247-253, 2011.

71 INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **CYCLOTRON PRODUCED RADIONUCLIDES: Guidance On Facility Design And Production Of [18F]Fluorodeoxyglucose (FDG)**, VIENA, 2012.

72 Manual do fabricante. Rotem MediSmarts Stack Monitor. Calibration Procedure, 2012.